

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1969

THESE

N^o

774

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

René, Jean-Marie LORENTE

Né le 31 Janvier 1942 à ALGER

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

DE L'UTILISATION DE LA DOXYCYCLINE

CHEZ LE SUJET AGE.

A propos de 50 observations.

Président : Mr. KREIS, Professeur

ANNEE 1969

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

René, Jean-Marie LORENTE

Né le 31 Janvier 1942 à ALGER

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

DE L'UTILISATION DE LA DOXYCYCLINE

CHEZ LE SUJET AGE.

A propos de 50 observations.

Président : Mr. KREIS, Professeur



1^{er}/3/1968

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédellèvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET
1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON
2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel).	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LÉPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)

	MM.
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MÉDECINE

Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive.	BOYER (J.)
Médecine du Travail.	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique.	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie médicale.	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BCUVIER (J.)
Pathologie respiratoire.	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURIGE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie).	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)

	MM.
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)
— — —	BOUSSER (J.)
— — —	DREYFUS (B.)
Bicêtre.	DEPARIS (M.)
Broussais.	MILLIEZ (P.)
Cochin.	PÉQUIGNOT (H.)
Cliniques médicales Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Pitié.	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine.	BOUDIN (G.)
—	CONTE (M.)
—	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
à titre personnel	RICHEL (G.)
— —	CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISAUD (H.)
à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	OLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie	YOURIN (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— — — — —	KUSS (E.)
— — — — —	KL.
à titre personnel	RAMAZIER (A.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSIEUR (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Nocard)	REDON (M.)
à titre personnel	BRÉHAUT (A.)
Cliniques chirurgicales	Bouillon LORTAT-JACOB (A.-L.)
	— — — — — BAUMANN (A.)
	Occhit LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu PATEL (A.)
	Saint-Antoine GOSSET (A.)
	Salpêtrière SIGARD (A.)
Tumor	OLIVIER (G.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugrand)	ROUX (M.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POULLEUX (F.)
— — — — — (Saint-Louis)	DERBYRE (A.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Tuchin)	MESLE D'AUBIGNÉ (R.)
— — — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — — (Bouillon)	SAUCHOIX (A.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÉRE (M.)
à titre personnel	CHIGNOT (R.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOIS (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Lamotte)	MATHET (A.)
à titre personnel	GAUCHET D'ALLANES (C. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Ercas)	HUQUIER (A.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— — — — — (Saint-Antoine)	MERCIER (R.)
Clinique électrologique et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (A.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LIBEAU (A.)
Clinique ophtalmologique (Tuchin)	BRÉHAUT (P.)
— — — — — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (R.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique rhumatologique (Salpêtrière)	BERNEA (P.)
Clinique urlogique (Tuchin)	ABOUKKEH (P.)
— — — — — (Nocard)	DOUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie	GILLOT (G.)	Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique . .	GUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.)	Physique médicale	COURSAGET (J.)
Chirurgie	GONNARD (P.)		GREMY (F.)
Hématologie	NORDMANN (J.)		PELLERIN (P.)
	CERRONNET (G.)		DURAND (J.)
	RESSIS (M.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
	BULSEL-PESQUER (S.)		HUGELIN (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
	CORRE-BURST (M ^{me} L.)	Pharmacologie	SCHMITT (H.)
Médecine légale	CECCAL (P.)		
	HADENQUE (A.)		
	FOURNIER (E.)		

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mme FORGET (F.), Miles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), Miles DUROZAY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

Qui par le climat familial et l'éducation qu'ils
nous ont offerts me permettent d'aborder cette
nouvelle étape de la vie avec confiance et
enthousiasme.

A mes Soeurs.

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur KREIS

Qui nous a fait le grand honneur
de présider cette thèse.

En témoignage de notre respectueuse
considération.

A Monsieur le Docteur JARNIOU

Professeur Agrégé du Val de Grâce.

Qui a bien voulu inspirer ce travail
et nous aider de ses conseils.

A Monsieur le Médecin Capitaine MARMEY

En témoignage de reconnaissance.

A mes Maîtres d'externat,

Messieurs

- Docteur Cl. OLIVIER, Chirurgien Chef du Service de la
Clinique Chirurgicale de l'Hôpital Tenon.
- Docteur R. LESOBRE, Médecin, Chef de Service à l'Hôpital
Beaujon.
- Docteur R. WORMS, Médecin, Chef de Service à l'Hôpital
Lariboisière.
- Docteur H. GERARD, Médecin, Chef de Service à l'Hôpital
R. Muret.
- Docteur A. JARNIOU, Médecin, Chef de Service à l'Hôpital
R. Muret.

CHAPITRE I - LA DOXYCYCLINE

A - Présentation et formule chimique

La Doxycycline, nom commun de l' α -6-déoxy-oxytétracycline représente l'aboutissement actuel des travaux de recherche sur les antibiotiques du groupe des cyclines. Les principales étapes de ces travaux sont jalonnées par la découverte successivement depuis 1948 de :

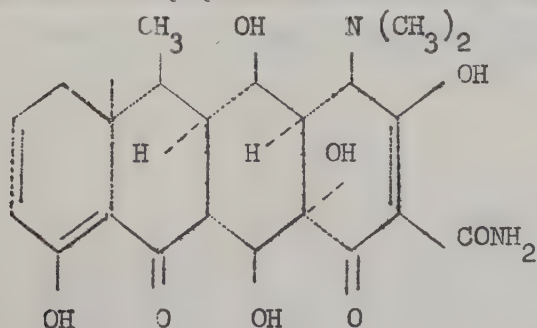
- la chlortétracycline
- l'oxytétracycline et la tétracycline
- la diméthylchlortétracycline.

C'est à SCHACH von WITTENAU qu'il appartient de poser le dernier relai en date avant la découverte de la Doxycycline.

A partir de cultures de *Streptomyces rimosus* est isolée l'oxytétracycline qu'une suite de réactions chimiques (chloruration, réduction, réduction-déchloruration) conduit à la méthylène-cycline. Une hydrogénation catalytique de ce dernier produit mène enfin à la Doxycycline.

Le sel thérapeutique utilisé est un hyclate, c'est-à-dire un chlorhydrate cristallisé avec une demi molécule d'eau et une demi molécule d'éthanol conférant au produit une grande stabilité.

La formule structurale de la Doxycycline correspond au schéma suivant :



B - Le métabolisme de la Doxycycline

Administration par voie orale sous forme d'une poudre placée dans une gélule entéro-soluble; nous allons essayer de suivre le devenir de l'antibiotique dans l'organisme.

Nous ferons d'abord un bref rappel des méthodes employées et nous pourrons ainsi dégager la signification des résultats obtenus.

Tous les travaux effectués dans cette étude de la Doxycycline reposent sur l'étude des taux sériques et tissulaires de l'antibiotique.

La mesure de ce taux sérique permet de connaître la rapidité d'absorption de la Doxycycline. Il témoigne indirectement de la rapidité de l'absorption digestive, un autre témoin étant le fait que la Doxycycline est administrée sans ferments lactiques et que l'on n'observe pas de perturbations digestives par déséquilibre de la flore intestinale ce qui témoigne :

- de l'absorption digestive presque complète
- de l'absorption digestive rapide dans la toute première partie du grêle.

A cette mesure du temps d'absorption et de diffusion du produit succèdent deux notions tout aussi fondamentales :

- la mesure de la vitesse d'élimination que l'on apprécie indirectement par l'évolution dans le temps de la concentration sérique.
- la mesure de la concentration tissulaire dans les différents organes, condition nécessaire à l'appréciation théorique de l'efficacité thérapeutique de l'antibiotique.

Tous ces travaux sur le métabolisme d'absorption de la Doxycycline ont été menés parallèlement aux Etats Unis par ENGLISH, en Angleterre par WILLIAMSON et par MONNIER en France.

Nous donnerons ici un résumé de l'ensemble de ces explorations en indiquant brièvement le résultat des mêmes mesures obtenu lors de l'étude des autres cyclines.

1°) ABSORPTION - DIFFUSION

1) Etude des taux sériques de Doxycycline.

a) Concentration sérique en fonction du temps après une prise unique de 200 mg de Doxycycline - Etude sur une moyenne de 6 sujets sains.

L'étude de la courbe n° 1 met en évidence les faits suivants :

- le pic de concentration sérique maximale est atteint dès la 3^è heure ce qui traduit une entrée en action rapide de l'antibiotique.

- la pente d'élimination est peu accentuée en particulier dans les 24 premières heures où la concentration sérique ne s'abaisse que d'un tiers. (figure 1).

b) Concentration sérique en fonction du temps après une prise de 200 mg de Doxycycline suivie d'une prise quotidienne unique de 100 mg. D'après les travaux de DIMMLING sur 10 sujets. (figure 2)

La courbe n° 2 permet de tirer les conclusions suivantes : comme le montre cette courbe le taux sérique de la Doxycycline se maintient entre 1 et 4 mcg/ml avec le modèle d'administration ci-dessus. Cependant notons tout de suite que la posologie que nous avons employé ne correspond pas exactement à ce protocole. Nous en reparlerons plus loin.

c) Comparaison entre les taux sanguins de Doxycycline et de Tétracycline en fonction du temps après ingestion de 100 mg de Doxycycline et injection IM de 100 mg de Tétracycline. (figure 3).

De l'étude du tableau n° 3 nous tirons les réflexions suivantes : si la voie parentérale pour la tétracycline donne une concentration initiale (30 minutes) plus élevée que pour la Doxycycline administrée par voie parentérale, les courbes de concentration se sont croisées dès la 45^è minute et le taux sérique de la Doxycycline est grossièrement 2 fois supérieur à celui de la Tétracycline pour une dose administrée égale dans les 2 cas.

Ceci confirme :

- la rapidité d'absorption
- l'importance de cette absorption digestive.

En fin de compte les résultats tirés d'un certain nombre de publications permettent une première approche dans l'étude de cet antibiotique :

- absorption digestive élevée et élimination plus lente expliquent des doses sériques élevées pour une faible posologie.
- possibilités de prises éloignées : toutes les 24 heures, ce qui correspond aux valeurs trouvées pour la demi-vie de l'antibiotique c'est-à-dire le temps nécessaire pour que la concentration de l'antibiotique dans le sérum diminue de moitié. Ce temps de demi-vie est très élevé dans le cas de la Doxycycline, de l'ordre de 22 heures.

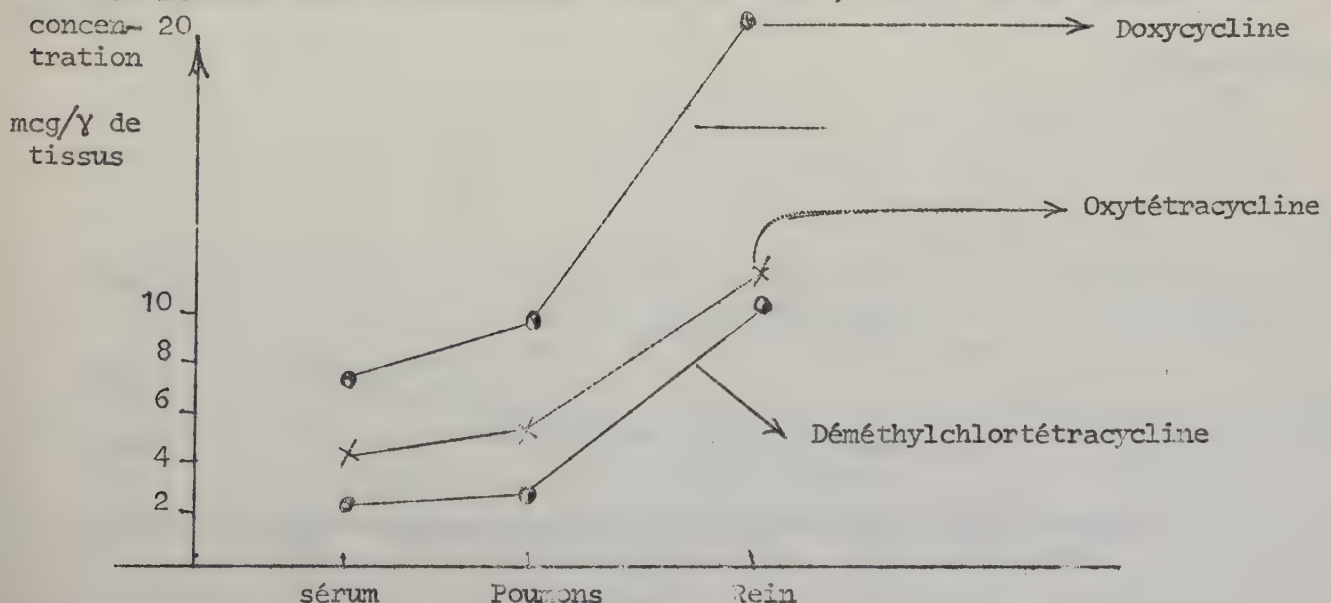
2) Etude des taux tissulaires de la Doxycycline.

L'étude des taux tissulaires représente une valeur capitale en ce qui concerne les possibilités thérapeutiques d'un antibiotique.

La courbe n° 4 montre les différences de concentration tissulaire pour différents organes et après administration orale de :

- 7,5 mg/kg de Doxycycline
- 25 mg/kg d'Oxytétracycline
- 15 mg/kg de Déméthylchlortétracycline.

Les mesures ont été effectuées chez le chien, 6 heures après l'ingestion.



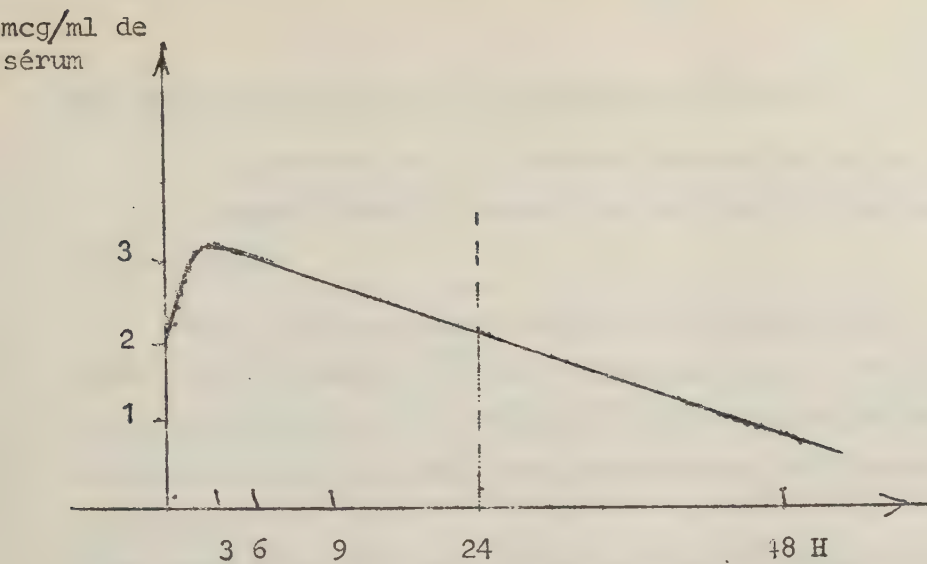


FIGURE N° 1

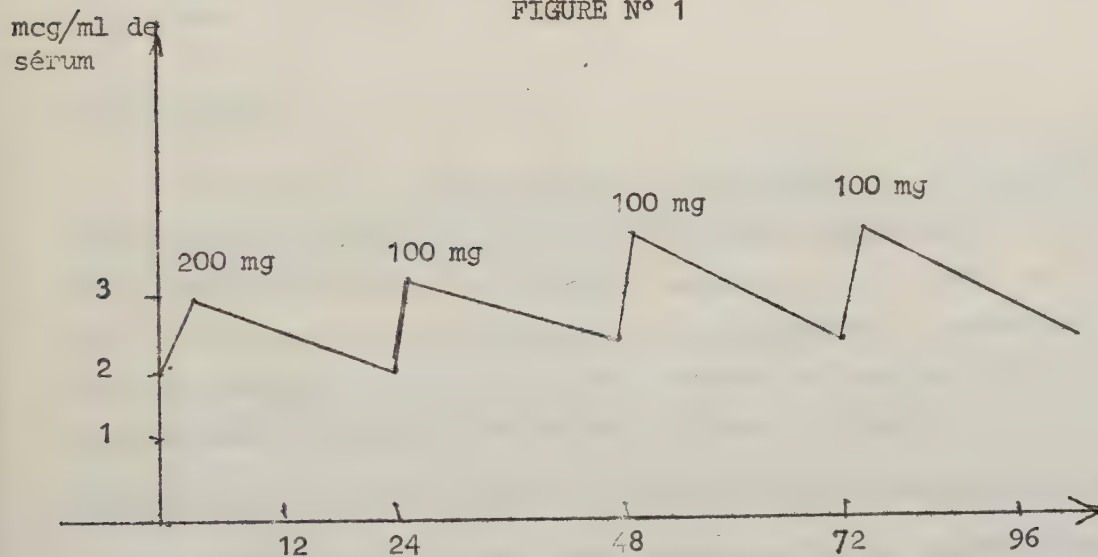


FIGURE N° 2

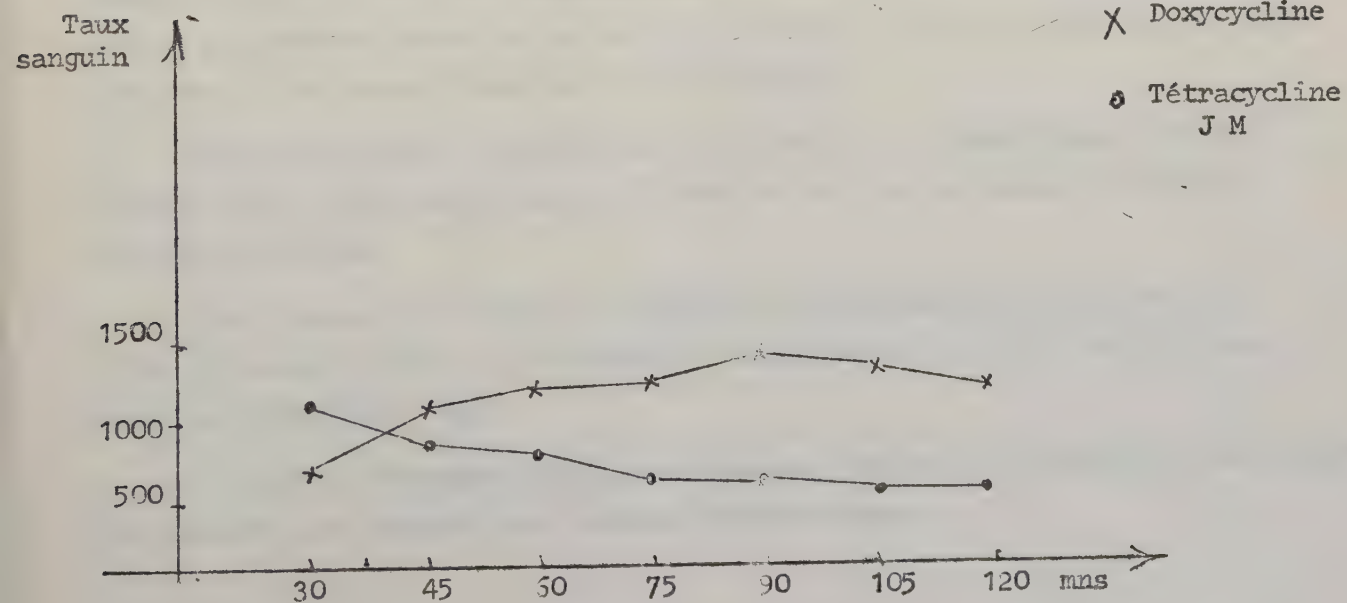


FIGURE N° 3

Ces travaux amènent les commentaires suivants :

- importance de la fixation tissulaire de la Doxycycline
- proportionalité théorique de l'action thérapeutique de l'antibiotique étudié.

Nous faisons tout de suite une réserve sur l'interprétation des résultats ci-dessus : il est indispensable de vérifier que cette pharmacologie privilégiée de la Doxycycline ne s'accompagne pas en contre partie d'une activité pondérale antibactérienne inférieure à celle des autres cyclines.

Nous étudierons les propriétés antibactériennes dans un paragraphe ultérieur.

2°) EXCRETION

On retrouve la Doxycycline présente dans les selles (5 % de la dose ingérée), dans la salive (5 à 20 % du taux sérique) dans la bile (taux 15 fois plus fort que le taux sérique correspondant), dans le LCR, surtout en cas d'inflammation des méninges, ce qui augmente la perméabilité de la barrière méningée, et dans le pus. Toutes ces notions ont leur intérêt propre mais s'éloignent du propos de notre travail.

Par contre l'excrétion urinaire retiendra plus longuement notre attention.

L'excrétion urinaire a lieu essentiellement pendant les 2 premiers jours. On peut noter, ce qui confirme l'excellente absorption intestinale, que l'élimination urinaire après administration orale s'approche de celle observée après administration intra-veineuse.

Cette excrétion urinaire est diminuée par l'insuffisance rénale sévère mais l'efficacité est conservée du fait de la grande activité bactériostatique.

Les travaux de FABRE et LAURENCET font penser par ailleurs que l'insuffisance rénale ne diminue pas la pénétration de la Doxycycline dans le parenchyme rénal.

L'absence d'accumulation dans ces cas assure une réduction des risques de toxicité par rapport aux autres Tétracyclines.

C - ACTIVITE ANTIMICROBIENNE

Nous avons vu dans l'étude du métabolisme de la Doxycycline que cet antibiotique présentait sur les autres antibiotiques du même groupe, un certain nombre d'avantages théoriques, à savoir :

- absorption rapide
- demi-vie très prolongée traduisant l'élimination ralentie de l'antibiotique.
- taux sérique élevé pour une faible posologie et bien réparti sur les 24 heures.
- très bonne diffusion tissulaire en particulier au niveau du poumon et du rein.

Mais tout ceci ne serait qu'illusion si l'efficacité pondérale antimicrobienne de la Doxycycline était inférieure aux autres antibiotiques du même groupe, aussi est-il indispensable d'étudier son activité antibactérienne "in vitro" et "in vivo".

1°) Activité bactériostatique antimicrobienne in vitro.

Le spectre de la Doxycycline est un spectre large analogue à celui des autres cyclines c'est à dire sensiblement la totalité des cocci Gram positif et négatif la quasi totalité des bacilles Gram positif et la plus grande partie des bacilles Gram négatif ainsi que les spirochètes, les rickettsies et certains gros virus.

- Etude de la concentration efficace in vitro.

La Doxycycline, pour MONHIEP, présente le spectre antibactérien classique des cyclines, avec cependant une plus grande activité, sur la base pondérale, de ses trois homologues structuraux.

"... Nette supériorité de la Doxycycline en ce qui concerne les streptocoques, y compris les entérocoques et certaines bactéries Gram négatif. Activité antistaphylococcique généralement meilleure que les trois autres tétracyclines étudiées et surtout paraît avoir moins souffert que ces dernières de l'évolution générale des souches vers la résistance".

Le Vè Congrès International de Chimiothérapie (Vienne 1967) conclut d'ailleurs dans le même sens.

2°) Activité antimicrobienne "in vivo".

Les tests proposés par ENGLISH consistent à traiter des lots de souris avant et après injection de cultures microbiennes déterminées à des doses allant de 1 à 10 fois la dose létale 100. Ces expériences permettent de mettre en évidence l'efficacité pondérale anti-microbienne de la Doxycycline : pour des concentrations sériques très inférieures à celles des autres cyclines on note une activité parfois égale et le plus souvent supérieure à celle des autres cyclines du même groupe.

En résumé : spectre large, activité bactériostatique importante pour de faibles concentrations sanguines, peu de résistances croisées, tel se présente le profil antimicrobien de la Doxycycline.

D - POSOLOGIE

A la lumière des travaux que nous venons d'évoquer la posologie conseillée de la Doxycycline est de :

- 200 mg le premier jour
- 100 mg les jours suivants

en une seule prise quotidienne et sans adjonction de ferments lactiques.

Pour notre part et à la suite de l'expérience acquise par certains de nos confrères travaillant dans la même ambiance hospitalière, nous avons préféré utiliser une posologie de 200 mg/jour. Nous discuterons à l'issue de l'analyse de nos observations du bien ou mal-fondé d'une telle attitude thérapeutique.

E - CONCLUSIONS SUR CE BREF RAPPEL DE PHARMACOLOGIE

Efficacité analogue à celle des autres tétracyclines pour ce qui est de l'étendue du spectre mais la Doxycycline présente en plus une activité plus importante sur un certain nombre de germes (staphylocoque, bacilles Gram négatif).

Commodité d'emploi et inocuité totale de la voie d'administration :

- une seule prise par jour du fait de la demi-vie exceptionnellement longue de l'antibiotique dans le sérum sanguin.

- excellente absorption par voie entérale conduisant à des concentrations sériques très intéressantes.

C'est l'ensemble de ces considérations : agressivité minime vis à vis de l'organisme du malade pour une activité antimicrobienne supérieure qui nous a suggéré l'utilisation de la Doxycycline dans un certain nombre d'affections caractérisées par une population microbienne bien souvent déjà sollicitée par de nombreuses thérapeutiques antibiotiques et provenant dans un grand nombre de cas du "milieu hospitalier", population microbienne agissant au dépens d'un terrain fragile souvent aussi sensible à l'agression pathologique qu'à l'agression thérapeutique : le vieillard en service de Chroniques.

- CHAPITRE II -

PRESENTATION DE NOTRE TRAVAIL

Nous nous attacherons à poser le canevas de notre travail par un rappel de l'atmosphère d'un service de chroniques et de l'ambiance pathologique dans laquelle évoluaient nos malades.

Un paragraphe sera ensuite consacré à décrire l'aspect de la pathologie infectieuse le plus couramment rencontré chez les malades âgés en nous attachant plus particulièrement aux affections pulmonaires et urinaires qui ont retenu notre attention dans le cadre de ce travail sur l'antibiothérapie par la Doxycycline.

Un rappel bref des thérapeutiques employées dans ces deux types d'affections nous permettra de compléter ce rapide tour d'horizon.

Ensuite nous développerons les raisons du choix que nous avons fait de la Doxycycline pour ces diverses affections, du choix de la posologie employée, avec un mot sur l'ouverture thérapeutique que nous espérons souligner.

Enfin, le dernier paragraphe exposera nos méthodes de travail, les critères cliniques et paracliniques retenus qui objectivent l'intérêt thérapeutique de la Doxycycline.

I - Les éléments du problème

A - Rappel de la pathologie du vieillard - Atmosphère d'un service de chroniques.

- Que recouvre le terme de gériatrie ?

Nous pensons que le cadre de notre activité hospitalière, s'il devait tenir compte des données acquises par la gériatologie considérée comme l'étude du vieillissement idéal physiologique, était celui de l'étude des maladies du vieillard. Et cet aspect de la médecine, comme le soulignait H. PEQUIGNOT au cours d'une confrontation de l'Hôpital NECKER tend à constituer la gériatrie comme le sujet d'avenir de la médecine. La mesure des courbes de mortalité et de morbidité montre l'importance grandissante que prend pour de nombreux motifs ce terrain d'activité du médecin (en effet toutes les spécialités vont être confrontées avec des sujets d'un âge de plus en plus élevé et la gériatrie n'est autre que la médecine des sujets qui se trouvent à droite sur la courbe de la distribution par âge d'une population.

- Quelles modifications l'âge entraîne-t-il sur un organisme ?

Si la sénescence des organes peut se définir comme la diminution des capacités d'adaptation à l'effort et la sénescence globale comme la diminution des capacités globales d'adaptation, on peut alors dégager la notion de la difficulté de répondre à tous les stress de la vie, qu'il appartiennent à la vie de relation ou au domaine pathologique.

En réalité nous pensons que la pathologie du vieillard est constituée par un certain nombre de maladies communes qui se présentent comme autant de formes cliniques particulières par leur séméiologie et le terrain auquel elles s'adressent. Ces maladies ont d'ailleurs un pronostic bien souvent superposable, qu'elles menacent la vie ou qu'elles menacent simplement l'autonomie du sujet. En effet ceci est bien souvent une seule et même chose, car à partir du moment où l'autonomie d'un malade âgé est menacée, sa vie l'est aussi à brève échéance.

- Comment se présentent les problèmes psychiques et somatiques du malade âgé ?

Nous ne repasserons pas en revue toute la pathologie car la pathologie gériatrique c'est toute la médecine (PEQUIGNOT). Cependant cette pathologie se traduit par un certain nombre de caractéristiques chez le sujet âgé.

Il est bien connu que l'hiver voit apparaître une recrudescence de la morbidité chez le vieillard qu'il s'agisse des infections saisonnières ou de pneumonies, mais aussi des accidents vasculaires cérébraux ou myocardi-ques, des cirrhoses du foie etc... Ce fait s'explique parfaitement si l'on remarque que ne sont hospitalisés pour grippe à ce moment là que les gens qui ont une affection chronique antérieure, cet incident aigu ayant été l'occasion de lâcher pied.

Contrairement au sujet jeune chez qui les troubles allégués sont le plus souvent expliqués par une seule affection, le sujet âgé présente en règle la coexistence de plusieurs affections majeures et l'on ne sait jamais laquelle est la cause des symptômes qu'accuse le malade. De plus, une fois fait le bilan de ces affections objectives et celui des manifestations fonctionnelles invoquées se pose la question de savoir quoi traiter, tant il est vrai que souvent le geste thérapeutique peut représenter une agression plus néfaste à l'équilibre d'un tel malade qu'une atteinte pathologique bien tolérée.

Quant aux problèmes posés par le domaine psychique ils sont peut être le point de convergence de tous les problèmes gériatriques. En effet si le sujet jeune hospitalisé reste la plupart du temps en rapport avec le milieu extérieur dans lequel il pourra le plus souvent reprendre sa place dès sa sortie de l'Hôpital, par contre le vieillard en Hospice a le plus souvent un sentiment aigu d'inutilité sociale ainsi que du caractère terminal qu'il pressent à son hospitalisation. Il ne lui reste le plus souvent qu'à se laisser aller à un état de dépendance vis à vis de l'entourage hospitalier. L'atrophie de cette vie de relation le conduira bientôt à cette absence intellectuelle dont l'aboutissement est bien souvent l'état de grabataire.

- Problèmes pratiques posés par l'hospitalisation du sujet âgé.

Nous reviendrons sur l'inventaire de la morbidité du vieillard, riche et complexe sur le plan clinique et compliqué par la nécessité de faire vite; en effet la situation est précaire et devient vite irréversible et il y a une limite rapidement atteinte à ce que l'on peut exiger du malade dans le domaine des investigations complémentaires.

D'une part il a tôt fait de se dresser contre les prises de sang et autres examens radiologiques et d'autre part comme le souligne le Professeur PEQUIGNOT il y a un moyen très simple et très onéreux de tuer les malades dans les hôpitaux les plus scientifiques et qui consiste à mettre à jeun tous les matins un sujet de 80 ans et 30 kilos pour compléter chez lui les explorations paracliniques. Une rééquilibration de cette dénutrition parallèlement aux investigations aurait peut être permis de couper court à un cercle vicieux d'aggravation qui est un des états les plus fréquemment mortel des sujets âgés.

Aider un sujet âgé implique une véritable politique d'activité permanente vis à vis du vieillard, avec un certain respect du temps qui lui reste à vivre et des rares occupations et contacts que l'on pourrait lui rendre avec son milieu. Mais ceci pose le problème sociologique d'une société qui n'a que faire ou qui ne peut rien faire pour ses "grands-mères". 30 % des vieillards admis dans un hospice y meurent dans l'année qui suit leur entrée. Le dépaysement, la rupture avec leur milieu, le sentiment de leur inutilité et le rejet de la société y concourent certainement pour une grande part.

En conclusion de ce paragraphe où nous avons voulu montrer l'état d'esprit dans lequel nous avons abordé le traitement de nos malades, nous retiendrons quelques éléments qui nous semblent primordiaux :

- complexité de l'éventail pathologique susceptible d'être déployé par une affection "banale" d'origine pulmonaire ou urinaire en particulier.

- importance de la prudence dans laquelle il convient d'aborder les démarches diagnostiques ou thérapeutiques dans le souci de ne pas bouleverser cet équilibre précaire déjà compromis par l'affection en cause.

- nécessité de remettre rapidement sur pied un sujet âgé pour lui éviter l'engrenage désastreux de la dépendance prolongée qui se termine par le désintérêt de soi et la perte du goût de vivre.

- perte du goût de vivre qui sera d'autant plus vite sensible que la thérapeutique proposée sera pénible et astreignante, entraînant un retentissement psychique rapide.

B - Choix des malades traités dans le cadre de notre étude.

Nous nous sommes attachés principalement aux affections intéressant la sphère pulmonaire et la sphère urinaire non que l'antibiotique étudié ne puisse avoir d'intérêt dans d'autres types d'atteintes infectieuses, mais pour un argument de fréquence nous avons estimé que notre travail ne pourrait être démonstratif que s'il portait sur un nombre suffisant d'observations intéressant chacun des aspects pathologiques étudiés.

1°) Les affections de la sphère pulmonaire.

- Affections survenant sur poumons antérieurement sains.

Il s'agit d'affections d'origine bactérienne ou virale, les secondes souvent compliquées d'ailleurs par une surinfection bactérienne qui souligne l'intérêt d'une prescription antibiotique préventive, analogue à l'utilisation curative.

Les germes en cause sont le plus souvent retrouvé dans la liste suivante :

- Staphylocoques dorés
- Streptocoques hémolytiques
- Pneumocoque
- Aerobacter aerogenes
- Colibacilles
- Klebsiella pneumoniae.

Pour ce qui est de la classification nosologique des affections respiratoires en cause nous avons pu observer :

- bronchites aiguës avec leur cortège de température, une symptomatologie fonctionnelle banale : toux, expectoration purulente ou non, avec le risque de complication majeure d'évolution vers la poussée d'insuffisance respiratoire.

- pneumopathies aiguës bactériennes ou virales avec souvent un état général plus alarmant et une symptomatologie douloureuse (point de côté).

- Affections survenant chez un malade présentant des antécédents respiratoires.

- bronchite chronique en poussée aiguë chez ce toussueur et cracheur chronique dont la fonction respiratoire est déjà sérieusement perturbée.

- Bronchectasies qui représentent un substratum anatomo-pathologique réalisant un tableau clinique analogue au tableau précédent.

- Nous ajouterons dans cette rubrique des affections aiguës survenant sur un poumon déjà pathologique : le poumon cardiaque surinfecté qui représente une cause essentielle de décompensation de la dynamique circulatoire, enfin nous terminerons sur l'évocation de la surinfection d'un cancer pulmonaire que l'on rapproche de l'abcès du poumon à pyogènes banaux.

2°) Les affections de la sphère urinaire.

Elles tirent leur gravité du risque de retentissement définitif sur la fonction rénale d'autant qu'il faut souligner la fréquence des insuffisances fonctionnelles rénales susceptibles de se décompenser et qui sont un trait important et fréquent rencontré dans le rein sénile.

Les germes en cause sont le plus souvent du type Gram négatif ou appartiennent aux souches pathogènes de staphylocoques. Signalons aussi la fréquence des klebsielles. Le problème est compliqué le plus souvent par le fait que il s'agit de souches ayant eu à subir plusieurs assauts antibiotiques qui fréquemment leur ont conféré l'acquisition d'une résistance.

- Affections survenant sur un appareil urinaire sain.

- pyélonéphrites aiguës isolées dont le retentissement fonctionnel est rare;

- surtout pyélonéphrites chroniques dont la symptomatologie est le plus souvent fruste ou même totalement latente et dont la gravité tient au retentissement à la longue sur la fonction rénale.

- cystites aiguës ou chroniques qui présentent une distinction nosologique rarement isolée et dont le pronostic est donc le plus souvent superposable aux formes d'infections évoquées plus haut.

- Affections survenant sur des modifications pathologiques de l'appareil urinaire.

- elles sont consécutives à une infection urinaire ascendante survenant sur un obstacle situé au niveau du bas appareil (hypertrophie prostatique ou cancer) ou souvent provoquée par le port d'une sonde à demeure soit pour prévenir une rétention aiguë d'urine, soit pour suppléer aux fonctions détériorées des sphincters.

C - RAPPEL DES ATTITUDES THERAPEUTIQUES le plus classiquement employées dans les deux types d'affections précitées.

1) Affections respiratoires.

Les modalités thérapeutiques antiinfectieuses varient peu suivant les différents types d'affections. C'est surtout le traitement adjuvant qui est adapté aux modalités particulières de chaque affection.

- Les pneumopathies virales.

Si dans les cas les plus simples pourrait suffire un traitement comprenant le repos au lit associé à une simple désinfection des voies aériennes supérieures et à l'aspirine, le recours aux antibiotiques devient nécessaire dès que persiste la température ou qu'apparaissent des signes physiologiques pulmonaires qui font craindre l'existence d'une surinfection bactérienne. Les antibiotiques le plus souvent utilisés présentent tous un large spectre d'activité. On utilise soit l'association pénicilline - colimycine, soit le chloramphénicol ou ses dérivés, soit plus volontiers les tétracyclines.

- Les pneumopathies bactériennes.

L'antibiothérapie sera dans la mesure du possible adaptée au germe en fonction de l'antibiogramme. On propose l'association pénicilline-streptomycine ou pénicilline-colimycine ainsi que le chloramphénicol et la tétracycline.

- Les bronchites aiguës.

Association d'une désinfection des voies aériennes supérieures, des moyens propres à faciliter l'expectoration. Le traitement antibiotique est identique.

- Les états bronchorrhéiques chroniques.

Le traitement associe :

. Drainage et évacuation des sécrétions par des moyens physiques et kynésithérapiques et des médications agissant sur les sécrétions.

. Traitement anti-infectieux antibiotique.

Il est nécessaire lors des poussées fébriles, il est légitime en dehors des poussées du fait du caractère purulent ou muco-purulent de l'expectoration. Dans ce cas aussi on utilise des antibiotiques à large spectre : pénicilline, chloramphénicol ou ses dérivés et cyclines.

- Le traitement corticoïde dont les indications sont très discutées et souvent dramatiques à poser, du fait de la cortico-dépendance que l'on risque d'entraîner.

2) Les affections urinaires.

Les indications thérapeutiques sont grossièrement univoque en ce qui concerne le traitement anti-infectieux. Il choisit les plus souvent parmi :

- les sulfamides à visée urinaire (Sulfa-Méthylthio-Diazol, nitrofurantoïne, nitro-hydroxyquinoléine).

- par ailleurs on propose dans le cadre des antibiotiques fongiques : thiamphénicol, streptomycine, colimycine et tétracycline.

3) Faut-il modifier ces données thérapeutiques lorsque l'on s'adresse au vieillard ?

Dans ce paragraphe nous essayerons de voir quels sont les avantages et les risques des thérapeutiques précitées en fonction de ce que nous avons vu des données pathologiques sur le terrain auquel nous nous adressons.

Si tous les antibiotiques dont nous venons de parler ont en commun un spectre antibactérien extrêmement large il présentent tous des inconvénients qui peuvent faire limiter leur emploi.

- La pénicilline est bien souvent dépassée par des germes résistants. De plus, elle présente un caractère allergisant qui peut devenir préoccupant dans le cas des bronchites chroniques en particulier où le terrain allergique est souvent en cause.

- La streptomycine est à proscrire quand on sait la fréquence avec laquelle la tuberculose affecte une forme torpide chez le vieillard et la faute qu'il y aurait à masquer son évolution par une thérapeutique susceptible d'agir à l'avougle sur le BK.

De plus l'insuffisance rénale fonctionnelle est très fréquente chez le vieillard et les risques d'ototoxicité sont multipliés.

- Le chloramphénicol et ses dérivés présentent des risques pour les lignées sanguines qui semblent être proportionnels plus à la fréquence des traitements qu'à la dose totale administrée. Risque allergique également.

- La colimycine présente une toxicité rénale en cas de traitement prolongé.

- Les cyclines présentent alors un intérêt certain par leur spectre large et leur tolérance en général bonne sur le plan allergique. Cependant il existe des risques d'accumulation en cas d'intolérance rénale qui dévoilerait alors une discrète néphrotoxicité des tétracyclines. Par ailleurs les incidents digestifs sont fréquents dans l'emploi de la voie orale. La voie parentérale est donc nécessaire mais nécessite le plus souvent pour obtenir une concentration sérique satisfaisante sur le nyctémère 2 injections par jour ce qui est préjudiciable au confort du malade dont nous avons évoqué les difficultés nées de l'hospitalisation.

II - Les raisons du choix de la Doxycycline.

A - Rappel des précédents travaux effectués en clinique sur la Doxycycline.

On peut relever dans la littérature un certain nombre de travaux sur ce nouvel antibiotique, sur son action dans les affections de l'appareil respiratoire, de l'appareil urinaire, dans la pathologie biliaire et même le traitement d'affections méningées ou d'abcès à pyogènes. Mais tous ces travaux ont été effectués pour la majorité des cas sur des malades adultes ou dans des services de Pédiatrie. Jamais à notre connaissance n'avait été abordé ces études en les orientant résolument vers la pathologie du vieillard en fonction des aspects particuliers qu'elle représente et dont nous avons parlé plus haut.

B - Justification de notre attitude thérapeutique.

La décision d'emploi est motivée par les résultats des études de laboratoires qui mettent en évidence :

- La voie d'administration orale qui assure un confort certain au malade.
- La bonne tolérance digestive due au fait que la Doxycycline est absorbée presque complètement dans la partie toute proximale du grêle.
- La diffusion rapide dans le sang comparable à celle obtenue par les préparations destinées à la voie parentérale.
- Le taux sérique très supérieur aux autres tétracyclines.
- Une concentration sérique très satisfaisante durant les 24 heures ce qui autorise une prise unique pour le malade.
- La posologie très faible autre élément de confort pour le malade et le risque diminué de toxicité.
- L'action antibactérienne à large spectre avec une activité supérieure aux autres tétracyclines et l'absence de résistances croisées avec ces dernières;
- l'absence d'accumulation en cas d'insuffisance rénale qui élimine les risques de néphrotoxicité.

La posologie adoptée est dans la majorité des cas de 200 mg par jour ce qui correspond à une posologie supérieure à celle préconisée par le laboratoire mais qui compte tenu de la tolérance exceptionnelle nous procuraient une sécurité plus importante par la concentration sérique qu'elle entraînait. En effet du fait qu'il s'agit comme pour toutes les cyclines d'un antibiotique d'action bactériostatique et que les défenses naturelles du vieillard sont affaiblies, il nous a paru intéressant de jouer sur l'augmentation du pouvoir bactériostatique par l'augmentation de la concentration sérique. Cette hypothèse a d'ailleurs été confirmée par l'expérience d'une efficacité nettement inférieure acquise par certains confrères dans la même ambiance hospitalière.

III - Méthodes de travail.

Notre travail porte sur 50 observations qui se répartissent de la façon suivante :

34 affections respiratoires

16 affections urinaires.

A - Critères cliniques retenus

- Dans le cas des affections pulmonaires nous avons retenu :

- l'existence ou non de signes généraux : température, altération de l'état général, dyspnée, cyanose.

- parmi les signes physiques d'examen : les données de l'auscultation, et éventuellement de la palpation et de la percussion.

- parmi les signes fonctionnels : pas tant la sensation subjective du malade souvent difficile à faire préciser mais dont l'aspect général représente une approche satisfaisante, tels que l'existence de la toux avec ses caractères particuliers, notamment l'existence d'une expectoration purulente ou non.

Il va sans dire que c'est l'évolution de ces critères retenus qui présente un intérêt essentiel.

- Dans le cas des affections urinaires :

- l'existence de signes généraux : température, frisson, etc...

- les signes fonctionnels : dysurie, brûlures à la miction et autres signes de cystite.

- les caractères de l'urine émise : louche ou franchement purulente.

B - Les examens complémentaires pratiqués :

- Dans le cadre des affections pulmonaires :

- radiographie des poumons

- examen de l'expectoration dans tous les cas où il a été possible de le faire (absence d'expectoration, ou impossibilité d'obtenir la coopération du malade).

- Numération formule sanguine.

- et dans celui des affections urinaires :

- numération formule sanguine
 - bactériologie du culot urinaire
 - contrôle du taux d'urée sanguine
 - parfois appréciation grossière de la valeur fonctionnelle du rein.
-

- CHAPITRE III -

LES OBSERVATIONS

- 34 observations portant sur la pathologie infectieuse respiratoire.
 - 16 observations portant sur la pathologie infectieuse urinaire.
-

OBSERVATION N° 1

Madame DAR... Louise 80 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

On ne retrouve dans les antécédents de cette malade qu'une suite d'infections urinaires banales à colibacille bien qu'un récent culot urinaire ait mis en évidence une surinfection à candida traitée par la Mycostatine.

A noter en plus : une protéinurie permanente traduisant l'atteinte rénale.

Episode actuel

Toux sèche, sans expectoration et accompagnant un foyer clinique de la base gauche constituant avec une poussée thermique à 38°3 l'ensemble du tableau.

Le laboratoire montre une leucocytose à 13.600 blancs avec polynucléose neutrophile à 73 %.

La radio objective quelques opacités floconneuses et réticulo-nodulaires de la base gauche à contours très estompés.

Traitement :

Doxycycline 200 mg/j pendant 5 jours avec Mycostatine pour l'infection urinaire.

La tolérance est excellente.

Les résultats TB sur le plan pulmonaire. Apyrexie progressive en 4 jours. Disparition des signes cliniques dans le même temps bien qu'une petite toux sèche subsiste encore pendant 2 jours. 8 jours plus tard la radio pulmonaire ne montre plus qu'un aspect réticulaire des bases, les nodules ayant disparu.

Cependant poussée thermique au 8è jour avec signes urinaires ayant nécessité Pénicilline et Terra en IV:donc échec sur la sphère urinaire.

THE HISTORY OF THE

REIGN OF

CHARLES THE FIRST

IN WHICH ARE CONTAINED THE MOST IMPORTANT
EVENTS OF HIS REIGN, AND THE
CAUSES AND CONSEQUENCES OF THE
GREAT CIVIL WAR, AND THE
DEATH OF THE KING.

BY

JOHN BURNET

OF THE UNIVERSITY OF OXFORD.

1679.

LONDON: Printed by J. Streater, at the
Sign of the Gun, in St. Dunstons Church-yard.

AND SOLD BY

W. BENTLEY

AT THE SIGN OF THE GUN, IN ST. DUNSTONS CHURCH-YARD.

1679.

THE HISTORY OF THE REIGN OF CHARLES THE FIRST, IN WHICH ARE CONTAINED THE MOST IMPORTANT EVENTS OF HIS REIGN, AND THE CAUSES AND CONSEQUENCES OF THE GREAT CIVIL WAR, AND THE DEATH OF THE KING. BY JOHN BURNET, OF THE UNIVERSITY OF OXFORD.

LONDON: Printed by J. Streater, at the Sign of the Gun, in St. Dunstons Church-yard. AND SOLD BY W. BENTLEY AT THE SIGN OF THE GUN, IN ST. DUNSTONS CHURCH-YARD. 1679.

OBSERVATION N° 2

Madame FBU... 95 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Insuffisance cardiaque discrète.

Nombreux accidents vasculaires cérébraux ayant entraîné un état lacunaire total et confinant la malade au lit.

Episode actuel.

Débute par une hyperthermie à 38°5 avec altération de l'état général et faciès vultueux, une dyspnée discrète et une toux sèche ne ramenant aucune expectoration. L'auscultation met en évidence un foyer de crépitants à la base droite.

La NFS montre une leucocytose à 13.200 avec 73% de poly neutro.

La radio pulmonaire n'objective qu'une discrète diminution de la transparence de la base droite.

La VS est à 84/121.

Traitement :

Doxycycline 200 mg le 1° jour puis 100 mg les 6 jours suivants.

La tolérance est excellente.

Résultats TB, l'apyrexie est obtenue en 4 jours; au 5è jour il ne subsiste plus que quelques gros sous-crépitations, la formule sanguine s'est normalisée : on ne compte plus que 7.200 blancs avec un pourcentage de 62 % de PN. Il n'y a pas eu de contrôle radiologique au décours.

OBSERVATION N° 3

Monsieur DEP... 77 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Malade diabétique traité par les hypoglycémiants oraux et présentant des complications vasculaires de ce diabète : pouls lent permanent et atteinte rénale avec Van Slyke à 54 %.

Par ailleurs une prothèse de Moore mal supportée rend ce malade semi-grabataire.

Episode actuel.

Débute par une pyrexie à 38°2 accompagnée d'une toux sèche sans gêne respiratoire. A la base droite un foyer de crépitants et sur le plan général une légère prostration et un faciès vultueux.

La radiographie ne montre pas de foyer radiologique.

La NFS montre une hyperleucocytose à 10.200 avec 74 % de PN.

La VS est à 46/79.

Traitement :

Doxycycline : 200 mg/j pendant 6 jours sans thérapeutique adjuvante.

Tolérance TB

Pas de signes d'intolérance. L'azotémie est passée de 0,30 à 0,37 g/l chez ce malade dont la fonction rénale était perturbée.

Résultats : TB

En 2 jours la température tombe à 37°5 mais l'apyrexie définitive n'est obtenue qu'au 4è jour. Le foyer clinique de la base droite disparaît au 6è jour et au 8è jour la leucocytose est ramenée à 6.200 leucocytes. La radiographie ne montre toujours aucun signe de la base droite.

OBSERVATION N° 4

Madame ALE... 79 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Insuffisance cardio-respiratoire.

Intervention de Halstedt bilatérale pour cancer bilatéral du sein.

Malade grabataire.

Episode en cause.

Température à 39° avec dyspnée très importante, cyanose péribuccale et unguéale nette sans toux ni expectoration.

Cliniquement signes en foyer dans le champ gauche.

NFS : 6.000 blancs avec 79 % de polynucléaires neutrophiles.

Traitement :

Doxycycline 200 mg pendant 10 jours avec oxygénothérapie discontinuée les premiers jours.

Tolérance TB Pas de signes d'intolérance.

Résultats :

TB, retour à la normale de la température en 3 jours, disparition des signes cliniques dans le même délai. Pas de modification de la leucocytose mais diminution de la polynucléose à 70 %.

OBSERVATION N° 5

Madame DAR...Adeline, 81 ans.

Antécédents -- Ambiance pathologique.

Malade sans passé pathologique en instance de placement dans une maison de retraite et uniquement porteuse d'une discrète hernie hiatale bien supportée.

Episode en cause :

Apparition rapide d'une dyspnée nette accompagnée d'un point de côté sous-mammaire droit sans toux ni expectoration. Sans température au début. Cliniquement on retrouve un discret foyer de crépitants à grosses bulles à la base droite.

NFS : 15.800 blancs avec 92 % de poly neutro.

La radio pulmonaire montre un flou des 2 bases avec nette prédominance à droite.

Traitement :

Doxycycline 200 mg/j pendant 15 jours sans thérapeutique adjuvante ni ferments lactiques.

Tolérance :

Médiocre, douleurs gastriques à type de brûlure avec un vomissement alimentaire vers le 10^e jour de traitement et ayant cédé à l'administration durant 3 jours d'un pansement gastrique. Bien que la hernie hiatale dont la malade est porteuse puisse être mise en cause, le silence habituel de celle ci oblige à impliquer la thérapeutique dans le déclenchement de cette crise douloureuse gastrique.

Résultats : AB : Persistance d'un état subfébrile durant une huitaine de jours alors que les signes de la base droite s'amélioraient plus rapidement. L'hyperleucocytose de début n'étant pas en faveur d'une étiologie virale on peut évoquer une pneumonie dont le germe responsable n'a pas été isolé mais dont l'évolution sous traitement n'a pas eu le caractère spectaculaire qu'elle peut avoir dans d'autres cas.

OBSERVATION N° 6

Monsieur DOR... 79 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Malade grabataire - Cachexie entraînée par une hyponutrition prolongée. Hypertrophie prostatique nécessitant le port d'une sonde urinaire à demeure.

Histoire de l'épisode en cause.

Poussée de température à 39°7 avec cortège respiratoire comprenant une dyspnée superficielle sans cyanose, une toux rare ramenant une expectoration muqueuse. A l'auscultation un foyer de râles crépitants à la base droite avec gros râles et "bruits de pigeonier" dans les 2 champs.

NFS : 24.000 GB avec 87 % de poly neutro.

La radiographie pulmonaire montre une discrète accentuation de la trame à la base droite avec image en cascade à partir du hile droit.

Traitement :

Doxycycline 200 mg/j sans ferments lactiques ni traitement adjuvant, pendant une durée de 11 jours.

Tolérance :

T.B. à noter une urée sanguine à 0,94 g/l et une urée urinaire à 12 g/l qui ne se sont pas sensiblement modifiés à l'issue du traitement.

Résultats :

TB : Sur un terrain grabataire coexistant avec une nette insuffisance rénale fonctionnelle, défervescence en 3 jours avec désarticulation de la courbe thermique; dans le même temps amélioration nette des signes physiques pulmonaires et régression à 11.300 blancs de la leucocytose à l'issue du traitement.

OBSERVATION N° 7

Madame LOY... 90 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Malade confinée au lit par une impotence fonctionnelle presque totale à la suite d'une fracture du col du fémur. Cicatrice d'une intervention de Halstedt à gauche. Tachyarythmie complète par fibrillation auriculaire.

Episode actuel.

Syndrome pulmonaire avec foyer de crépitants à la base droite accompagné d'une toux rare et sèche. L'interrogatoire ne réussit pas à objectiver un quelconque syndrome fonctionnel. Sur le plan général : température à 39°, pommettes rouges, discrète prostration.

La radio ne montre pas de signes de foyer; seulement une discrète hyperclarté des 2 sommets, une accentuation diffuse de la trame et une diminution modérée de la base droite mais sans doute imputable à l'opacité mammaire qui manque à gauche.

NFS/14.600 blancs avec 78 % de PN.

Traitement : 200 mg de Doxycycline pendant 7 jours sans association.

Tolérance : TB

Résultats :

TB. Chute de la température en trois jours pendant que dans le même temps disparaissent les signes d'auscultation et que l'état général de la malade s'améliore. La radio pulmonaire n'a pas subi de modifications et la formule sanguine est revenue normale.

OBSERVATION N° 8

Madame RAF... 76 ans.

Anamnèse - Ambiance pathologique.

Pas d'antécédents pathologiques particuliers si ce n'est un discret syndrome cérébelleux et une insuffisance thyroïdienne qui n'a jamais reçu de confirmation paraclinique évidente. Il est plus intéressant de noter des épisodes de bronchite hivernale dans les antécédents.

Episode actuel.

Qui débute par une élévation thermique à 39°1 avec une note pulmonaire discrète qui consiste en une toux sèche sans expectoration. La clinique retrouve un foyer de scus-crépitants à la base droite au milieu de râles piaulants dans les 2 champs.

L'image pulmonaire est normale au début de l'affection.

Traitement :

par Doxycycline à la dose de 200 mg quotidiens durant 7 jours, associé aux suppos Ozothine et au sirop de benzcate.

Tolérance :

Excellente sur le plan digestif et cutané. Au décours de l'affection une leucopénie à 3.800 permet d'évoquer à postériori un syndrome grippal. L'état psychique de la malade n'avait pas permis de retrouver au début le cortège fonctionnel habituel dans les infections d'origine virale.

Résultats : TB

Normalisation de la température et des signes cliniques en 4 jours. Si nous retenons l'hypothèse du syndrome grippal il reste l'intérêt du traitement dans la prévention de complications pulmonaires chez cette malade ayant présenté des antécédents de bronchite hivernale.

OBSERVATION N° 9

Madame FOU... 79 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Il s'agit d'une malade présentant un lourd passé pulmonaire : ancienne tuberculose pulmonaire ayant entraîné des séquelles pleurales droites à type de comblement du cul-de-sac costo-diaphragmatique ainsi qu'une image résiduelle et stabilisée de type bulleux à contours mince au sommet droit.

Episode actuel.

Hyperthermie à 38°7 avec foyer de crépitants à la base gauche et râles bronchiques bilatéraux. Pas d'altération de l'état général.

La NFS compte 9.100 blancs avec 71 % de PN.

La radio pulmonaire ne montre pas de modifications par rapport aux clichés précédents.

Traitement :

Doxycycline 200 mg le premier jour puis 100 mg les 6 jours suivants sans association à visée respiratoire.

Tolérance :

Médiocre, on a relevé une intolérance gastrique traduite par un vomissement alimentaire survenant 2 heures après l'ingestion du produit.

Résultats : B

Au 5è jour tout est rentré dans l'ordre. TB, mais on n'a pas effectué de numération de contrôle.

OBSERVATION N° 10

Madame MON... 70 ans.

Antécédents.

Il s'agit d'une malade ayant des antécédents d'éthylisme important mais finalement bien compensés. Elle est hospitalisée pour raisons sociales.

Episode actuel :

Asthénie intense, frissons et myalgies ouvrent l'affection. La température monte à 39°2. Puis apparaît une symptomatologie respiratoire : toux sèche d'abord puis ramenant une expectoration muco-purulente. Image thoracique normale.

Traitement :

200 mg de Doxycycline par jour pendant 10 jours.

Tolérance : excellente.

Résultats :

Défervescence au 2è jour puis reprise de la température qui se stabilise à 37° à partir du 5è jour. Parallèlement la toux et l'expectoration s'atténuent et la malade ne se plaint plus que d'une fatigue résiduelle. Il s'agit donc d'une affection grippale et l'apparition d'une expectoration muco-purulente traduit la surinfection. L'épisode infectieux est nettoyé en 5 jours : Très bon résultat.

OBSERVATION N° 11

Madame SCH... 88 ans.

Antécédents.

Infections urinaires récidivantes à Klebsielles, sciaticque gauche, arthrose vertébrale constituent la toile de fond de cette malade.

Episode actuel.

Il appartient à la sphère respiratoire. Il se caractérise par une pyrexie à 38°2 et une symptomatologie fonctionnelle riche. Dyspnée modérée, toux ramenant une expectoration purulente. Un foyer de sous-crépitations à la base droite se manifestant par une opacité arrondie de la taille d'une mandarine à la base droite.

Les examens de sang montre une leucocytose à 16.000 avec 76 % de poly neutro.

Traitement : 400 mg/j de Doxycycline pendant 6 jours.

Tolérance : Pas de signes d'intolérance au médicament.

Résultats :

La température tombe à 37° au 3è jour alors que les signes d'auscultation de la base droite s'étaient déjà résolus depuis la veille.

Au 4è jour l'image pulmonaire est presque complètement nettoyée.

Cependant le 6è jour apparaît une tuméfaction très inflammatoire de la région parotidienne gauche tandis que l'état général de la malade s'aggrave rapidement et un état de déshydratation important se développe. La malade succombera quelques jours plus tard à ces désordres hydro-électrolytiques, malgré une réanimation intensive.

En conclusion si la thérapeutique a été remarquablement active sur l'affection pulmonaire, le fait que cette parotidite soit apparue au cours du traitement montre bien les limites de l'efficacité de l'antibiotique dans le cas d'une telle affection.

Résultat bien avec réserves.

OBSERVATION N° 12

Madame DES... 71 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Malade très handicapée sur le plan moteur par une arthrose prédominant sur les articulations des membres inférieurs développée chez une femme obèse et ayant été repasseuse à l'époque où elle exerçait une activité. Hypertension discrète et dyspnée d'effort modérée. Pas de signes d'éthylisme.

Episode actuel.

L'affection se manifeste par une poussée de température à 39°4 avec asthénie intense. Les signes fonctionnels respiratoires sont très discrets; Pas d'expectoration, une toux sèche et discrète. La malade accuse simplement un point de côté droit peu intense.

L'auscultation, difficile sur cette paroi épaisse objective du même côté un foyer de râles crépitants.

Leucocytose à 9.200 blancs et 70 % de poly neutro.

La radio montre une diminution de la transparence des bases mais l'épaisseur de la paroi rend l'interprétation difficile.

Traitement : Doxycycline : 200 mg/j durant 8 jours.

Tolérance : excellente.

Résultats : TB

La température chute en 3 jours et l'amélioration de l'état général se produit dans le même temps. Les signes physiques ne sont plus retrouvés dès le 4^e jour. La radio de contrôle montre un cliché analogue à celui du départ. La numération montre 6.500 blancs.

OBSERVATION N° 13

Monsieur SEN... 68 ans.

Antécédents

A l'exception d'une notion d'éthylisme ancien on ne relève rien de particulier dans l'histoire de ce malade. C'est un ralentissement psychique notable qui justifie son séjour dans le service en attendant une place dans une maison de retraite.

Episode actuel.

Il débute de façon banale par une asthénie importante avec courbatures musculaires et température à 38°9. Le malade tousse un peu et on note une expectoration muqueuse surtout. L'examen physique retrouve des râles bronchiques dans les 2 champs avec un foyer à la base gauche fait de gros râles sous-crépitants.

Numération formule sanguine : 11.300 GB avec 72 % de PN.

La radio montre une discrète diminution de la transparence de la base gauche, d'aspect un peu floconneux, sans contours nets.

Traitement :

200 mg de Doxycycline pendant 8 jours.

Tolérance parfaite.

Résultats : TB

Les signes cliniques s'amendent en 4 jours parallèlement à l'évolution de la courbe thermique et il ne subsiste plus qu'une asthénie résiduelle à l'issue du traitement. L'image thoracique est normale et la leucocytose a disparu (7.100 blancs).

OBSERVATION N° 14

Madame TEX... 88 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Malade présentant une sclérose vasculaire diffuse avec impact prédominant au niveau des membres inférieurs et démence sénile avec état lacunaire important.

Episode actuel.

Température oscillante au dessus de 38° avec dyspnée, sans cyanose, toux discrète ramenant une expectoration purulente et peu abondante. A l'auscultation sous-crépitant de la base droite. Par ailleurs état général altéré, prostration, rougeur des pommettes.

NFS : 11.600 blancs.

Pas de signes radiologiques particuliers.

Traitement :

Doxycycline : 200 mg/j pendant 6 jours sans thérapeutique d'appoint.

Tolérance : TB

A noter une élévation du taux d'urée sanguine qui de 0,30 g/l avant le traitement est passé à 0,57 g/l.

Résultats : TB

Défervescence en 3 jours, amélioration clinique en 3 jours. On n'a pas pratiqué de contrôle de la numération devant les réticences de la malade.

OBSERVATION N° 15

Madame HAZ... 89 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Malade semi-grabataire porteuse d'une insuffisance cardiaque bien compensée à l'heure actuelle. Un ralentissement psycho-moteur net et les suites d'une intervention pour néoplasme colique ayant enlevé la tumeur et restauré la continuité colique limitant fortement l'activité de la malade et une chute récente ayant entraîné une fracture du col de l'humérus et une contusion du genou achève de confiner cette malade au lit.

Episode actuel.

Survenant quelques jours après sa chute un syndrome respiratoire avec dyspnée superficielle, toux pénible, expectoration réduite à quelques crachats muco-purulents s'accompagne d'une température à 38° et de signes pulmonaires d'auscultation diffus (rales humides aux deux bases).

Traitement :

Doxycycline : 200 mg/j pendant 8 jours sans ultra-levure avec l'appoint d'un fluidifiant de l'expectoration.

Tolérance TB

Résultats : B

Apyrexie en 5 jours; disparition des signes cliniques en 7 jours avec grosse amélioration de l'état général qui permet de mettre la malade au fauteuil. Soit un résultat satisfaisant mais au bout d'une semaine seulement. Signalons que la malade ayant de très mauvaises veines nous n'avons pas pratiqué de bilan sanguin.

OBSERVATION N° 16

Monsieur VAL... 88 ans.

Antécédents et ambiance pathologique.

Il s'agit d'un éthylique chronique qui présente au moment de l'affection pulmonaire qui nous intéresse un deuxième épisode de poussée ascitique avec subictère. Par ailleurs on retrouve dans ses antécédents un long passé de bronchorrhée.

Episode actuel.

Poussée thermique à 38°7 avec encombrement bronchique important, expectoration purulente abondante. A l'examen signes diffus d'encombrement bronchique dans les 2 champs. Le malade est de plus très fatigué.

Traitement :

Doxycycline 200 mg/j pendant 4 jours au bout desquels le traitement est modifié devant l'état rigoureusement stationnaire du malade.

Tolérance :

pas de signes d'intolérance durant la durée du traitement.

Résultats : Nul

mais il faut souligner le terrain débilité et le long passé d'infection bronchique auquel nous nous adressions. Il n'en reste pas moins que l'échec de la Doxycycline dans cette observation est manifeste et que l'état du malade a été amélioré par l'utilisation de la voie parentérale et l'emploi des céphalosporines à dose importante. A la suite de cette agression pulmonaire le malade a d'ailleurs sombré dans un coma hépatique et il est mort quelques jours plus tard.

OBSERVATION N° 17

Madame SAM... 65 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Il s'agit d'une malade présentant un état de sénilité précoce avec de grosses stigmates vasculaires puisqu'on note dans ses antécédents récents l'existence d'une hémiplégie avec aphasie ayant très mal récupéré, ainsi qu'une nécrose myocardique. De plus une obésité très importante vient compléter le tableau.

Episode actuel.

Se traduit par un décrochement à grandes oscillations autour de 38° de la courbe thermique complété par un syndrome clinique fait d'encombrement bronchique important entraînant une dyspnée notable. La toux, grasse, ramène une expectoration purulente très abondante. L'examen physique objective l'encombrement bronchique.

Traitement : associe la Doxycycline à raison de 200 mg/j pendant 10 jours à la prescription d'un mucolytique et de vitamine C.

Tolérance : Mauvaise tant sur le plan digestif produisant brûlures gastriques et nausées, que sur le plan cutané avec l'apparition d'un exanthème de type allergique. Ces incidents ont nécessité l'arrêt du traitement.

Résultats : Médiocres. Pendant les 10 jours de traitement on n'a observé qu'un décrochage minime de la température tandis que l'amélioration clinique était à peine plus sensible. En conclusion il s'agit donc d'un cas dépassant par l'ancienneté et la gravité de ses manifestations les possibilités de la Doxycycline, d'autant que le terrain d'insuffisance respiratoire nécessitait une action rapide et intense. Notons cependant que durant ces 10 jours on n'a pas observé de tendance à la décompensation respiratoire chez cette malade.

OBSERVATION N° 18

Madame COU... 86 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Il s'agit d'une malade confinée au lit par une coxarthrose bilatérale gravement invalidante dans un état de misère physiologique intense.

Episode actuel.

Hyperthermie à 39° avec toux sèche, altération de l'état général, malade obnubilée.

L'examen clinique retrouve des râles bronchiques disséminés dans les 2 champs.

La leucocytose est à 9.400 avec polynéutrocytose à 81 %.

Traitement :

Doxycycline 200 mg pendant 4 jours puis 100 mg pendant les 4 jours suivants.

Tolérance :

parfaite. Pas de modification de l'azotémie qui de 0,33 au départ est passée à 0,29 g/l.

Résultats : TB

Retour à la normale de la température en 4 jours tandis que les râles se résolvaient au 5^e jour, et que la malade revenait à son état antérieur.

OBSERVATION N° 19

Madame CHA... 69 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Malade hospitalisée pour raison sociale sans passé pathologique particulier si ce n'est une syphilis et une hépatite ancienne.

L'épisode actuel :

débuté par une élévation thermique à 39°2 et réunit sur le plan fonctionnel une toux ramenant une expectoration purulente, dans laquelle le laboratoire isole principalement des polynucléaires altérés.

L'examen physique découvre un foyer de râles crépitants à la base droite. Par ailleurs état général assez altéré, malade prostrée.

La numération formule sanguine confirme l'état infectieux avec 9.600 GB et 76 % de PN.

La radiographie pulmonaire montre une opacité de la base gauche à contours estompés.

Traitement :

Doxycycline : 200 mg par jour pendant 12 jours, associée au sirop de benzoate et à l'alphachymotrypsine.

Tolérance excellente.

Résultats : TB

Apyrexie obtenue en 5 jours avec disparition des signes d'auscultation en 8 jours. La NFS de contrôle montre 6.400 blancs et la radio confirme la guérison avec la disparition de l'opacité de la base gauche.

OBSERVATION N° 20

Madame SEG... 69 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Il s'agit d'une malade gravement handicapée sur le plan moteur par une arthrodèse de hanche à la suite d'une fracture du col du fémur appareillée et ayant suppuré. A ceci s'ajoute une insuffisance cardiaque mal compensée conséquence d'une maladie de Basedow.

Episode actuel.

Débuté par une hyperthermie à 39°9 avec état général inquiétant et symptomatologie respiratoire majeure : encombrement bronchique, dyspnée toux ramenant une expectoration très purulente et foyer de gros râles de la base droite.

L'importance de l'état infectieux est souligné par la numération qui montre 28.200 globules blancs avec 89 % de poly neutro.

Le foyer pulmonaire correspond à une image paracardiaque de la base droite.

Traitement :

400 mg de Doxycycline pendant 4 jours puis 200 mg pendant les 4 jours suivants associé au sirop de benzoate, à l'alphachymotrypsine et au caréna.

Tolérance : pas de signes d'intolérance.

Résultats : TB

Chute de la courbe thermique en lysis en 6 jours tandis que l'état clinique de la malade était revenu à son stade antérieur en 5 jours. La leucocytose est normalisée avec 6.200 blancs et au terme de l'antibiothérapie l'opacité radiologique a disparu.

OBSERVATION N° 21

Madame PAL... 66 ans.

Hospitalisée pour sénilité précoce. On retrouve dans ses antécédents un la notion d'épisodes de bronchites hivernales à répétition.

Episode actuel.

Se traduit par un syndrome grippal avec température aux alentours de 38°. Une toux discrète ramène une expectoration muco-purulente. Pas de traduction radiologique de ce syndrome pulmonaire dont l'examen physique ne met en évidence que des râles diffus dans les deux champs. La leucocytose est à 9.600 blancs.

Traitement :

200 mg/j de Doxycycline pendant 6 jours.

Tolérance : parfaite.

Résultats : A. B.

positifs sur la clinique mais ne produit qu'un décrochage minime de la température. L'interruption intempestive du traitement au 6è jour s'est soldée 4 jours plus tard par une reprise de l'expectoration muco-purulente.

OBSERVATION N° 22

Monsieur CAM... 60 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Ancien débardeur aux halles et ancien éthylique, ce malade est en outre insuffisant respiratoire chronique à la suite d'un asthme ancien. De plus il a été traité 10 ans auparavant pour une tuberculose pulmonaire actuellement stabilisée.

Il se présente à son entrée dans le service comme un toussueur et un cracheur chronique avec une capacité vitale à 45 % de la normale et un Tiffeneau abaissé de 75 %.

Episode actuel.

A l'occasion d'un changement de temps le malade présente un état dyspnéique important avec toux incessante ramenant une expectoration purulente de 100 cc par jour.

L'auscultation montre des signes diffus des deux champs. La radio met en évidence une accentuation de la trame bronchique avec un emphysème des sommets et de petites opacités diffuses séquellaires aux deux bases et dans les régions parahilaires.

A noter une calcification pleurale gauche en os de seiche.

Traitement : Doxycycline 200 mg le 1^{er} jour puis 100 mg les jours suivants associé au Caréna et aux fluidifiants de l'expectoration.

Tolérance : TB

Résultats : NUL, apparition de température au 5^e j de traitement avec exacerbation de la bronchorrhée et des signes généraux ayant nécessité l'arrêt du traitement et le passage à la voie parentérale d'une association Pénicilline-Terramycine.

En conclusion dans ce cas la voie buccale n'a pas été suffisante mais la dose était peut être un peu faible chez ce malade, qui est un surinfecté pulmonaire chronique.

Cependant soulignons que la poussée thermique s'est faite sous traitement.

OBSERVATION N° 23

Monsieur MAH... 82 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Grabataire. Hémiparésie droite avec aphasie. Ancienne tuberculose pulmonaire ayant laissé à titre de séquelle non évolutive une opacité du sommet gauche.

Episode actuel.

Encombrement bronchique très important sans toux avec dyspnée importante et cyanose des extrémités. Température à 38°4. L'aspiration trachéale ramène des produits purulents. L'auscultation en dehors des signes d'encombrement bronchique met en évidence un foyer de râles plus fins à la base gauche qui s'associe à une matité discrète de la région.

NFS : 7.800 blancs et 65 % de PN.

Radio : opacité arrondie, mal limitée, en coup d'estompe de la base gauche.

L'expectoration est purulente mais on ne peut mettre de germes en évidence.

Traitement :

Doxycycline : 200 mg/j pendant 8 jours associé au Caréna et à un fluidifiant de l'expectoration. Par ailleurs soins de nursing et aspiration trachéale pour lutter contre l'encombrement.

Tolérance : TB.

Résultats : TB au début puis décompensation brutale en fin de traitement. Chute de la température en 48 heures avec amélioration ++ de la dyspnée. Les signes auscultatoires d'encombrement bronchique disparaissent eux aussi dans le même temps avec le foyer clinique de la base gauche. Par contre au 6è jour l'amélioration radiologique est discrète.

Le 8è jour du traitement la malade recommence une poussée fébrile qui nous contraint à passer à la voie parentérale et à utiliser un traitement antibiotique plus intense, et constitue un infarctus massif du myocarde et meurt en collapsus dans les heures qui suivent.

OBSERVATION N° 24

Monsieur LEG... 83 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Insuffisance respiratoire chronique avec bronchorrhée et retentissement cardiaque droit : bloc de branche droit et hypertrophie ventriculaire droite.

A noter : une ichtyose congénitale recouvrant tout le corps à l'exception du visage.

Episode actuel

Décalage thermique à 38° avec augmentation de la symptomatologie respiratoire : dyspnée discrète sans cyanose, expectoration plus abondante avec poussée de surinfection. L'auscultation met en évidence des signes diffus aux deux bases.

NFS : 12.000 leucocytes avec 72 % de polynucléaires neutrophiles.

VS : 1^è h = 44; 2^è h = 76.

Radiographie pulmonaire : emphysème des 2 sommets - opacité diffuse de faible intensité à la base droite - opacité parahilaire gauche à contours estompés.

Pas d'examen bactériologique possible.

Traitement : Doxycycline : 200 mg le premier jour puis 100 mg/j pendant 10 jours associé au Micorène et au Caréna suppo.

Tolérance : TB pas de signes d'intolérance.

Résultats :

B. Chute de la température en 4 jours puis remontée thermique à 37°6 le cinquième jour pour revenir à la normale au 8^è jour. L'expectoration est redevenue muqueuse au 6^è jour parallèlement aux signes d'auscultation. En fin de traitement la leucocytose est à 9.600 avec 40 % de FN et l'image radiologique est nettoyé.

OBSERVATION N° 25

Monsieur PAR... 70 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Malade ayant exercé le métier de maçon et ayant développé une série de bronchites hivernales passées à la chronicité sous l'effet conjugué du tabac et des boissons alcoolisées dont cet homme a fait un abondant usage. Nous nous trouvons donc devant un tousseur chronique dont l'expectoration quotidienne est d'environ 100 cc.

Episode actuel.

Poussée thermique avec aggravation de la dyspnée, cyanose des extrémités et des lèvres, toux grasse ramenant une expectoration purulente dont le volume atteint 240 cc/j. Gros signes auscultatoires d'encombrement bronchique bilatéral.

NFS avec 9.400 blancs.

Radio de poumons : accentuation de la trame aux bases, emphysème des sommets et grosses artères pulmonaires.

La bactériologie met en évidence dans l'expectoration un staphylocoque non pathogène et un protéus mirabilis l'ensemble des germes étant résistant à tous les antibiotiques testés in vitro, en particulier à la tétracycline.

Traitement : Doxycycline : 200 mg/j pendant 12 jours associée à un fluidifiant de l'expectoration et au Caréna.

Tolérance : TB en particulier pas de troubles gastriques chez ce malade porteur d'une gastrite éthylique.

Résultats : TB :

Chute en lysis de la température en 4 jours avec disparition des signes cliniques dans le même délai, en particulier au 5^e jour le volume quotidien de l'expectoration qui est redevenue muqueuse est à 100 cc. A noter le fait que in vitro le germes de l'expectoration étaient résistants à la tétracycline.

OBSERVATION N° 26

Madame VER... 72 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique

Malade grabataire ayant présenté dans ses antécédents : une hémiplegie gauche n'ayant pratiquement pas récupéré, et une fracture enclouée du col du fémur droit. Par ailleurs on note un long passé de bronchite chronique n'ayant cependant pas trop retenti sur la fonction respiratoire.

Histoire de l'épisode actuel.

Pyrexie aux alentours de 38° depuis deux jours avec apparition de dyspnée superficielle et poussée de surinfection de l'expectoration qui est de 80 cc par jour. A l'auscultation signes diffus d'encombrement bronchique dans les 2 champs.

La NFS est normale : 7.400 blancs avec 55 % de PN.

Un flou parahilaire droit à la radio pulmonaire.

Un staphylocoque sans caractère pathogène est isolé (?) de l'expectoration.

Traitement : Doxycycline 200 mg/j pendant 10 jours sans aucun traitement.

Tolérance : Médiocre. La thérapeutique réveille chez notre malade une gastrite sénile quiescente et entraîne des vomissements à deux reprises mais n'oblige pas à un arrêt de la thérapeutique.

Résultats :

TB La température revient à la normale en 2 jours, l'expectoration se clarifie et passe à un volume de 20 cc par jour tandis que le syndrome d'auscultation disparaît. Cependant la numération formule ne subit aucune modification (55 % de PN pour 7.400 blancs).

OBSERVATION N° 27

Monsieur LEL... 45 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique

Si ce malade n'est pas un vieillard pour l'état civil, un long passé d'asthme rebelle ayant entraîné une grave insuffisance respiratoire chronique font de ce patient un malade prématurément vieilli "portant" beaucoup plus que son âge légal.

Episode en cause

Il s'agit d'un épisode de surinfection bronchique caractérisé par un décrochage de la température au dessus de 37°5 alors qu'elle était précédemment stationnaire aux alentours de 37°. A ceci s'ajoute une permanence de la dyspnée, de la cyanose, une recrudescence de la toux et de l'expectoration qui prend à ce moment un caractère purulent important. Cet épisode succède à une tentative de sevrage du traitement corticoïde auquel est assujéti le malade.

NFS à 7.000 blancs avec 69 % de poly neutro.

Une radio pulmonaire montrant des stigmates somatiques d'asthme ancien associé à un emphysème net et bilatéral.

L'examen bactériologique de l'expectoration montrera lorsque les résultats reviendront la présence d'un entérocoque et de bacille pyocyanique.

Traitement : Doxycycline 200 mg/j pendant 22 jours avec appoint de la corticothérapie d'un traitement muco-fluidifiant et de la kynésithérapie respiratoire.

Tolérance : TB, pas de signes d'intolérance sur un terrain allergique.

Résultats : TB. Retour au niveau thermique antérieur (37°) en 48 heures; diminution après une période de drainage de l'expectoration qui reprend un caractère muqueux. Pas de modifications de l'examen radiologique.

La présente observation ne prétend pas démontrer l'action de l'antibiotique sur les germes retrouvés à l'examen mais montre l'intérêt du produit dans le traitement systématique au long cours des insuffisants respiratoires sur-infectés.

OBSERVATION N° 28

Madame HUR... 86 ans.

Antécédents / Ambiance pathologique.

Malade gibbeuse ++ avec antécédents de bronchite chronique et retentissement cardiaque droit réalisant un coeur pulmonaire chronique.

Histoire de l'épisode en cause.

Pyrexie à 39°5 accompagnée d'une dyspnée superficielle et d'une cyanose discrète des extrémités. Toux importante ramenant une expectoration épaisse et purulente. L'auscultation met en évidence des gros râles bronchiques aux deux bases.

NFS : 14.400 blancs avec 89 % de poly neutro.

VS : 67 à la 1^è heure et 102 à la 2^è heure.

La radio pulmonaire montre un flou de la base droite avec discrète condensation à ce niveau, associé à une discrète image emphysémateuse du sommet.

Traitement :

Doxycycline 200 mg/j pendant 11 jours associé à un fluidifiant de l'expectoration et une rééducation de l'expectoration. Pas de ferments lactiques.

Tolérance : TB

Pas de signes d'intolérance. A noter une urémie initiale à 0,47 g/l non modifiée par le traitement.

Résultats : TB

Chute en lysis de la température pour arriver à une apyrexie en 3 jours; disparition des signes cliniques en 4 jours. Les signes sanguins et radiologiques sont normalisés au 12^è jour.

OBSERVATION N° 29

Madame TOR... 65 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Epilepsie depuis de nombreuses années sans cause retrouvée.

Insuffisance respiratoire chronique avec accentuation de la dyspnée par temps de brouillard et poussées fréquentes de surinfection de l'expectoration.

Histoire de l'épisode en cause.

Poussée fébrile à 38° avec tableau respiratoire alarmant : dyspnée ++ et expectoration muco-purulente, toux rare et grasse difficile à obtenir, râles ronflants et sous-crépitaux aux deux bases.

Par ailleurs malade très fatiguée, prostrée mais consciente.

Pas d'examen complémentaires possibles avant début du traitement; le cliché pulmonaire au 4^e jour de l'affection est subnormal avec cependant une discrète tendance à l'emphysème des sommets.

Traitement :

Doxycycline : 200 mg/j pendant 8 jours. Associée à un traitement adjuvant par Ozothine.

Efficacité :

Déferescence en 4 jours avec disparition presque complète des signes physiques pulmonaires dans le même délai. On note cependant au 6^e jour un clocher à 38, isolé sans reprise des signes cliniques.

Tolérance :TB

Pas de signes d'intolérance.

Résultats :Très bien.

La poussée thermique du 6^e jour n'ayant pas eu de suites et n'ayant pas été contrôlée on peut peut-être douter de sa réalité.

OBSERVATION N° 30

Madame CHR... 60 ans.

Antécédents :

Obésité.

Diabète connu depuis de nombreuses années avec artériopathie des membres inférieurs.

Episodes de bronchites hivernales anciennes avec évolution depuis 3 ans vers une tendance continue à la dyspnée d'effort et à l'expectoration.

Histoire de l'affection en cause.

Poussée fébrile à 38°6 avec courbe de température à petites oscillations, gros râles dans les deux champs, expectoration purulente discrète, avec volume quotidien de l'expectoration en augmentation.

NFS : 7.200 GB avec 65 % de Polynucléaires Neutrophyles.

Cliché pulmonaire : Discrète accentuation de la trame bronchique.

Traitement : 200 mg de Doxycycline par jour pendant 7 jours sans ferments lactiques associés à une tentative illusoire de rééducation de la fonction de l'expectoration.

Efficacité : Température ramenée à 37°5 en 4 jours avec disparition en 6 jours de la poussée de surinfection de l'expectoration.

Tolérance : TB. Pas de troubles digestifs ni d'intolérance de type allergique. L'urée sanguine dont le taux de départ était de 0,56 g/l est restée stationnaire.

Résultats : TB.

Amélioration puis disparition des signes cliniques en 5 jours environ chez une malade au passé bronchitique ancien présentant en association un terrain diabétique et obèse venant compliquer le problème respiratoire aigu de cette maladie.

OBSERVATION N° 31

Monsieur BRI... 72 ans.

Ambiance pathologique.

Malade qui présente un long passé de bronchite chronique, avec expectoration abondante permanente. L'activité du malade est considérablement entravée par une dyspnée d'effort et de décubitus importante.

Episode en cause.

Aggravation de la symptomatologie respiratoire avec encombrement bronchique, dyspnée permanente de décubitus. La toux ramène une expectoration purulente abondante. La température est à 38°2. L'auscultation retrouve de gros râles bronchiques témoignant de l'encombrement dans les deux champs pulmonaires.

NFS : 9.600 blancs avec 80 % de PN.

Traitement :

Doxycycline 200 mg pendant 14 jours associé à l'alphachymotrypsine, aux mucolytiques et à la théophylline avec oxygénothérapie discontinuée au début.

Tolérance :

Médiocre : apparition au 11^e jour d'un prurit qui disparaîtra malgré la poursuite du traitement.

Résultats : A. Bien :

À l'issue du traitement l'état clinique est considérablement amélioré en particulier les signes fonctionnels ont disparu, l'expectoration est ramenée à son volume antérieur et elle est essentiellement muqueuse avec quelques rares filaments purulents. Leucocytose à 8.200 avec cependant 80 % de PN. Il persiste également quelques râles bronchiques à l'auscultation.

OBSERVATION N° 32

Monsieur DUB.,. 71 ans.

Tousses et crache depuis de nombreuses années. Il accuse un asthme ancien mais il ne présente pas habituellement de gêne respiratoire manifeste.

Episode actuel.

Température à 38°4 avec manifestations respiratoires importantes, toux ramenant une expectoration mucopurulente tandis que l'auscultation montre des râles bronchiques disséminés dans les deux champs et témoignant de l'encombrement bronchique.

La radiographie montre des stigmates d'emphysème des 2 sommets avec accentuation de la trame dans les régions hilaires et les bases.

Leucocytose à 11.500 avec 69 % de PN.

Traitement :

200 mg de Doxycycline pendant 10 jours associé au Caréna et au drainage bronchique.

Tolérance : TB.

Résultats : TB.

Diminution nette des signes dès le troisième jour avec résolution vers le 7è. L'expectoration est revenue à son volume antérieur en fin de traitement. Pas de modification radiologique et la numération est à 6.900 blancs.

OBSERVATION N° 33

Monsieur LEN... 74 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Ce malade présente une pleurésie hémorragique récidivante due à un endothéliome pleural. Il se présente dans un état de cachexie avancé. Le traitement est mis en oeuvre à titre de couverture antibiotique pour lutter contre l'infection chronique qui se traduit par une leucocytose à 12.600 et une vitesse de sédimentation à 91/125.

Traitement :

200 mg de Doxycycline 5 jours par semaine. Par ailleurs le malade reçoit un cocktail antimétabolique associant Endoxan-Velbé-Méthotrexate corticoïdes.

Tolérance :

Excellente en effet malgré le traitement prolongé, pas de troubles digestifs ni de manifestations allergiques.

Résultats :

Bien. Si les résultats sur l'hyperleucocytose ne sont pas spectaculaires en raison du foyer qui reste en place on n'a pas observé sur une période de plusieurs semaines de surdécalage thermique.

OBSERVATION N° 34

Monsieur LEG... 63 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Irritation bronchique chronique du fait d'un tabagisme important auquel on peut vraisemblablement rattacher un épithélioma de la bronche souche confirmé par l'anatomo-pathologie.

La Doxycycline est utilisée à visée préventive. Les signes d'infection sont objectivés par une numération à 13.200 blancs dont 80 % de PN.

Traitement :

Intermittent, à visée préventive : 200 mg de Doxycycline 5 jours par semaine.

Tolérance :

Parfaite tant sur le plan digestif que sur le plan d'une sensibilisation durant plusieurs semaines d'utilisation de l'antibiotique. Il est associé à une thérapeutique antimitotique.

Résultats :

Bien en particulier pas de décalage thermique durant toute la période d'emploi de la Doxycycline.

- 50 -

OBSERVATION N° 35

Madame LAN... 69 ans.

Pas d'autres antécédents qu'une discrète insuffisance cardiaque bien compensée.

Episode actuel.

Elévation thermique à 39°4 avec cortège urinaire comprenant des urines sales et des signes de cystite très importants.

Les examens complémentaires montrent dans le sang 11.800 leucocytes avec 74 % de PN. Et un culot urinaire ne montrant pas de germes mais une leucocyturie importante. Une erreur de transmission fait que le culot urinaire est effectué après 3 jours de traitement.

Traitement :

Doxycycline 200 mg/j pendant 6 jours puis 400 mg/j pendant 10 jours du fait de la reprise sous traitement de la température. Pas de traitement adjuvant.

Tolérance :

TB malgré l'importance de la dose on n'observe ni troubles gastriques ni diarrhée.

Résultats : Bien :

Chute en lysis de la température en 6 jours et jusqu'à 37°.
Parallèlement disparition en 3 jours des signes fonctionnels urinaires.
C'est au matin du 6^e jour que la température remonte à 38° avec réapparition des signes de cystite. On passe à 400 mg/j de Doxycycline ce qui fait rechuter en trois jours la température qui se maintient définitivement à 37°. Une numération de contrôle montre 5.200 blancs avec 55 % de PN.
La leucocyturie a disparu.

On pourrait discuter la réalité initiale de l'infection à germes banaux devant cette leucocyturie initiale isolée après 3 jours de traitement, mais les recherches de IK fait par prudence se sont avérées négatives.
Il reste la reprise de l'affection sous traitement qui nous a conduit à augmenter les doses dans des proportions jamais atteintes dans le reste de nos observations.

OBSERVATION N° 36

Monsieur DIO... 63 ans.

Ambiance pathologique.

Séquelles motrices de polyomyélite à type d'hémiplégie droite et arthrose importante de hanche à la suite d'une fracture du col du fémur controlatéral.

Episode actuel.

Débute par une poussée thermique discrète 37°9 accompagnée de brûlures intolérables à la miction et d'urines troubles sans filets purulents.

La NFS objective 14.200 leucocytes avec 85 % de PN.

Le culot urinaire est négatif pour la bactériologie. Existence d'une leucocyturie.

Traitement :

Doxycycline 200 mg/j.

Tolérance :

Pas de signes d'intolérance.

Résultats : nuls.

Chute en 3 jours et par de grandes oscillations de la température avec éclaircissement des urines mais persistance de la cystite.

Une remontée thermique au 4^e jour nous oblige à employer la colimycine qui ramène la température à la normale en 4 jours. Cependant les signes de cystite ne céderont qu'à l'administration de Rufol.

Donc échec de la thérapeutique par la Doxycycline dans le cas d'une infection urinaire d'apparence banale. A noter que l'impotence du malade permet d'éliminer la possibilité d'une uréthrite d'origine vénérienne.

OBSERVATION N° 37

Monsieur NOU... 81 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Il s'agit d'un malade sans passé pathologique particulier. Il est hospitalisé pour rééducation à la suite d'une arthrodèse de la hanche rendue nécessaire à la suite de la suppuration d'un clou plaque.

Episode actuel.

Affection urinaire qui se manifeste par des signes importants de cystite (brûlures à la miction) et des urines très louches. Le culot urinaire montre la présence de Klebsiella et l'urée sanguine est à 0,51. On note également une pyurie importante.

Traitement :

Doxycycline 200 mg le premier jour puis 100 mg les six jours suivants sans autre thérapeutique adjuvante.

Tolérance :

Moyenne, en effet l'urée sanguine terminale est montée à 0,70.

Résultats : TB.

Les urines sont claires au 5^e jour tandis que les brûlures mictionnelles ont disparu. L'examen cyto-bactériologique de contrôle sur les urines montre la disparition des germes tandis que la leucocyturie a disparu.

OBSERVATION N° 38

Madame SAI... 76 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Il s'agit d'une personne de 76 ans sans passé pathologique particulier et admis pour raisons sociales. Elle présente cependant une polyarthrose touchant surtout les membres inférieurs et le rachis.

Episode actuel.

Apparition de signes fonctionnels mictionnels à type de brûlures, coïncidant avec la découverte d'urines sales.

La bactériologie met en évidence un bacille du groupe des Klebsielles.

On note par ailleurs une pyurie importante au compte des leucocytes urinaires.

Traitement :

Doxycycline 200 mg par jour sans traitement adjuvant durant 10 jours.

Tolérance : TB

En particulier une azotémie de départ à 0,70 n'est pas modifiée à l'issue du traitement.

Résultats : TB

Disparition en 5 jours des signes de cystite, tandis qu'à l'issue du traitement le contrôle du culot est stérile et ne montre que de très rares leucocytes.

OBSERVATION N° 39

Monsieur JOL... 70 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Pas d'antécédents pathologiques particuliers chez cette dame de 70 ans hospitalisée dans le service pour raisons sociales en attendant son placement dans une maison de retraite.

Episode actuel.

Poussée thermique accompagnée de frissons ($39^{\circ}2$). De plus la malade accuse depuis la veille des brûlures à la miction qui s'accompagnent de l'émission d'urines bouillon sale.

La numération formule est en faveur d'un état infectieux : 12.200 leucocytes avec 78 % de polynucléaires neutrophiles.

Le culot urinaire met en évidence un colibacille.

Traitement :

Doxycycline : 200 mg/j pendant 10 jours.

Tolérance :

Pas de manifestations d'intolérance.

Résultats : TB.

La température tombe en 48 heures tandis que les manifestations fonctionnelles s'effacent dans le même temps. Au décours du traitement la numération formule de contrôle compte 7.200 leucocytes avec 61 % de PN. Le culot urinaire met en évidence la stérilisation des urines.

OBSERVATION N° 40

Madame COU... 93 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Il s'agit d'une personne de 93 ans sans passé pathologique notable, à l'exception d'antécédents d'infections urinaires fébriles attribuées à la présence de Colibacille dans les urines.

Episode actuel.

Poussée fébrile à 39° oscillante depuis 36 heures avec signes de cystite importants et urines louches avec quelques filets purulents.

NFS : 10.000 globules blancs.

Urée sanguine à 0,36 g/l.

Culot urinaire montrant la présence de colibacille.

Traitement :

Doxycycline 200 mg/j pendant 12 jours sans traitement adjuvant à visée urinaire.

Tolérance : Excellente, en particulier pas de modification notable du taux d'urée sanguine.

Résultats : TB

La température chute progressivement en 4 jours avec amélioration clinique en 3 jours : disparition des signes de cystite.

Un culot urinaire de contrôle montre la stérilité des urines.

OBSERVATION N° 41

Monsieur ISS... 67 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Malade porteur d'un cancer de la prostate avec métastases multiples.

Episode actuel.

Débute par une exacerbation des troubles mictionnels avec apparition de brulures très importantes lors des mictions. Les urines émises sont très troubles. Température vers 37°5. Pas de grosses modifications de la formule sanguine qui montre 8.600 leucocytes.

Le culot urinaire montre une leucocyturie importante mais ne peut mettre de germes en évidence.

Traitement :

Doxycycline 200 mg/j pendant 9 jours.

Tolérance : TB.

Résultats :

La courbe thermique retourne à son niveau antérieur en 3 jours. Les signes mictionnels se sont estompés au 5è jour, tandis que les urines étaient de nouveau limpides. La leucocytose est à 7.400 et le culot urinaire de contrôle répond : rares leucocytes.

OBSERVATION N° 42

Madame BBR... 89 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Il s'agit d'une personne grabataire depuis de longs mois à la suite d'une hémiparésie gauche. A ceci s'ajoute une discrète insuffisance cardiaque et des épisodes répétés d'infections urinaires avec retentissement sur la fonction rénale puisque l'urée sanguine est à 0,68 g/l avec cependant une urée urinaire à 14 g/l.

Episode actuel.

Caractérisé par une brusque élévation thermique à 38°5 avec frissons, brûlures à la miction et les urines recueillies sont très sales.

La NFS montre une leucocytose à 14.600 avec 73 % de polynucléaires neutrophiles.

La bactériologie sur les urines montre la présence comme dans les épisodes précédents d'un colibacille.

Le traitement :

consiste en l'administration de Doxycycline à raison de 200 mg/j pendant 10 jours. Pas de traitement adjuvant à visée urinaire.

Tolérance : TB.

Pas de signes d'intolérance digestive ou de type allergique. Le taux d'urée sanguine passe à 0,60 g/l.

Résultats : TB.

Apyrexie obtenue en 48 heures et disparition des signes fonctionnels urinaires dans le même délai, tandis que les urines s'éclaircissent. Le culot urinaire de contrôle pratiqué au 12^e jour montre des urines stériles.

OBSERVATION N° 43

Monsieur COR..., 70 ans.

Malade adressé dans le service pour tentative de rééducation d'une paraplégie d'origine vasculo-médullaire qui s'accompagne de troubles sphinctériens et le malade, en raison de ces troubles, est équipé depuis plusieurs semaines d'une sonde urinaire à demeure.

Episode actuel.

Se traduit par l'apparition quelques temps après l'ablation de la sonde à demeure et la réussite d'une rééducation de la miction, par des signes très importants de cystite et l'apparition dans les urines de filets purulents nombreux.

Il n'y a pas de température et la formule sanguine montre pour 6.700 blancs un pourcentage de 65 % de PN.

La fonction rénale n'est pas touchée.

Le laboratoire isole dans les urines un bacille Gram négatif, l'identification objective un *Protéus* Rettgeri.

Traitement : Doxycycline : 200 mg/j pendant 13 jours sans traitement adjuvant à visée urinaire.

Tolérance : parfaite.

Résultats : AB.

Pas d'élévation thermique sous traitement. Les urines retrouvent leur limpidité en 6 jours. Mais le laboratoire remet en évidence un *protéus* qui cependant ne pousse pas sur les milieux de culture. En conclusion efficacité certaine mais différée et pas de stérilisation des urines. Cependant il s'agit d'un malade porteur durant plusieurs semaines et en milieu hospitalier d'une sonde à demeure.

OBSERVATION N° 44

Monsieur BOU... 88 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Pose d'une sonde à demeure nécessitée par une rétention aigue d'urines sur une hypertrophie prostatique.

Changement régulier de sonde. Lavages de vessie avec Polymyxine B 2 fois par semaine.

Retentissement important sur la fonction rénale : urée 1,09 avec Van Slyke montrant une épuration à 25 % de l'épuration normale.

Episode actuel.

Se caractérise par un discret surdécalage thermique tandis qu'apparaît bientôt un trouble dans les urines avec présence de nombreux filets purulents. La bactériologie montre la coexistence d'un protéus avec un diplocoque G+. La numération de la leucocyturie : leucocytes innombrables plusieurs millions.

Traitement : Doxycycline 200 mg/j pendant 15 jours associée à des lavages de vessie bihebdomadaires comme auparavant à la polymyxine B. Par ailleurs le régime antiazotémique du malade est surveillé de manière stricte.

Tolérance : Médiocre. Le malade se plaignant de nausée durant les derniers jours du traitement et ces nausées ayant cessé avec l'arrêt de celui-ci.

Résultats : Bien. Si le décalage thermique disparaît en 2 jours il a cependant fallu 7 jours pour voir se clarifier les urines. A l'issue du traitement la leucocytose est à 7.800 avec encore 73 % de PN. Par contre la leucocyturie en fin de traitement est encore de 4.200 éléments minutes. Donc amélioration clinique certaine mais qui n'est suivie qu'avec retard et incomplètement d'une amélioration paraclinique. Notons cependant qu'il s'agit d'un terrain urinaire défavorable.

OBSERVATION N° 45

Monsieur LMR... 67 ans.

Anamnèse - Ambiance pathologique.

Paraplégie totale avec incontinence totale des urines, anus iliaque pour le confort du malade qui porte depuis plusieurs mois une sonde à demeure ayant entraîné une infection urinaire ascendante. La paraplégie est due à une intervention sur la moëlle dorsale pour une tumeur maligne. Il s'agit donc d'un grand grabataire avec antécédents d'infection urinaire ascendante.

Episode actuel :

Inauguré par un grand frisson avec élévation rapide de la température à 40°3. Les escharres sacrés sont propres; examen pulmonaire normal. Par contre urines troubles d'apparition récente sans signes de cystite car le malade est porteur d'une sonde.

NFS : 13.600 blancs avec 80 % de PN.

On trouve un bacille Gram négatif de type paracolôn coliforme possédant les mêmes caractères biochimiques dans l'hémoculture et le culot urinaire.

Traitement : Doxycycline 200 mg/j pendant 12 jours sans traitement adjuvant.

Tolérance : Excellente.

Résultats : T. Bien.

Amélioration clinique rapide : apyrexie en 36 heures et amélioration de l'état général en 48 heures.

NFS 9.000 globules blancs et un culot urinaire stérile à l'issue du traitement avec cependant une leucocyturie résiduelle.

OBSERVATION N° 46

Monsieur DOR... 79 ans.

Malade porteur d'une hypertrophie prostatique nécessitant le port d'une sonde urinaire à demeure; grabataire ayant présenté plusieurs épisodes d'infection urinaire ascendante fébrile dans les antécédents.

Episode actuel

Poussée fébrile à 38°7 avec trouble important des urines. Pas de symptomatologie fonctionnelle objective du fait du port de la sonde à demeure.

On n'a pas pu pratiquer avant le début du traitement de bilan paraclinique.

Traitement :

200 mg/j de Doxycycline par jour pendant 5 jours associé à la poursuite des lavages de vessie à la Polymyxine B pratiqués auparavant.

Tolérance : TB.

Pas de problème particulier.

Résultat : NUL.

Au bout de 5 jour de traitement la persistance de la température, les urines toujours sales et l'état général altéré du malade nous ont fait abandonner la thérapeutique sur cet échec pour passer à l'emploi de la Colimycine qui a permis de juguler cet épisode infectieux. A noter que ce même malade a été traité par le même antibiotique quelques semaines plus tard et avec succès pour un épisode fébrile en rapport avec une infection pulmonaire.

OBSERVATION N° 47

Monsieur EBE... 68 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Il s'agit d'un grand grabataire atteint d'une paraplégie d'origine vasculo-médullaire présentant en plus des troubles moteurs une incontinence sphinctérienne totale.

Episode actuel.

Il est caractérisé par l'émission d'apparition récente d'urines purulentes. La bactériologie y met en évidence un *Protéus*.

La numération compte 8.600 blancs et 56 % de PN.

L'atteinte fonctionnelle rénale due à cette infection ascendante se traduit par une azotémie à 0,67 g/l.

Traitement :

200 mg/j de Doxycycline prescrite de manière isolée, pour une durée de 10 jours.

Tolérance : TB.

Résultats :

Le traitement s'est avéré efficace en ce qui concerne le problème urinaire puisque les urines se sont clarifiées et que le contrôle bactériologique montre la négativation des recherches. De plus la cytologie ne met en évidence que de rares leucocytes.

Cependant la leucocytose est montée dans le même temps à 17.400 blancs que nous pensons pouvoir être attribuée aux escharres importants du malade. Ainsi donc s'il existe les signes objectifs urinaires probants un doute subsiste avec la présence de cette hyperleucocytose. C'est pourquoi nous ne classerons cette observation qu'avec la valeur bien.

OBSERVATION N° 48

Madame COL... 78 ans.

Antécédents - Ambiance pathologique.

Outre une hémiparésie avec aphasie due à une hypertension artérielle cette malade présente un long passé urinaire fait de multiples poussées de pyélonéphrite. De plus elle est porteuse d'une sonde urinaire à demeure. Elle est totalement grabataire.

Episode actuel.

Il est fait d'une discrète élévation thermique aux alentours de 37°5 d'une émission d'apparition récente d'urines bouillon sale avec des brûlures vésicales.

La numération montre une leucocytose à 10.800 avec 84 % de polynucléaires neutrophiles. Paradoxalement pas d'atteinte évidente de la fonction rénale puisque le taux d'urée sanguine est à 0,29 g/j.

La bactériologie des urines objective une leucocyturie massive, la culture met en évidence un entérobactérie sensible à la gentamycine, limite à la tétracycline et résistant à tous les autres antibiotiques d'indication urinaire. En particulier la bactériologie a été effectuée à l'issue d'un traitement de 20 jours par le Nibiol.

Traitement : Doxycycline : 200 mg/j pendant 10 jours et prescrite de manière isolée.

Tolérance : excellente : en particulier azotémie finale à 0,25 g/l.

Résultats : TB

avec disparition en 4 jours des signes cliniques tandis que le culot urinaire de contrôle au 10^e jour montre des urines stériles et la disparition de la pyurie.

OBSERVATION N° 49

Madame STI... 82 ans.

Antécédents.

Malade qui présente un long passé d'infections urinaires à protéus, colibacille et entérocoques. Par ailleurs elle souffre d'une coxarthrose bilatérale sérieusement invalidante.

Episode actuel.

C'est une réédition de l'infection urinaire sur un mode aigu. Il groupe un état fébrile (39°) des signes de cystite importants et l'émission d'urines très purulentes.

On trouve dans le sang 12.400 leucocytes avec un pourcentage de 83 % de polynucléaires neutrophyles.

Le culot urinaire : pus abondant avec éléments très altérés.

A la culture identification d'une klebsielle.

L'azotémie est à 0,26 g/l.

Le traitement devant l'importance de la pyurie comprend 400 mg de Doxycycline les 2 premiers jours puis 200 mg les 6 jours suivants, sans autre thérapeutique.

Tolérance : Médiocre si l'on n'a pas observé de modifications de l'azotémie la malade s'est cependant plainte de nausées très importantes qui ont cédé après l'arrêt du traitement.

Résultats : TB

L'apyrexie est obtenue en 4 jours, la cystite s'est rapidement atténuée puis a disparu au 5^e jour. Normalisation de la NFS dans le même temps. Le contrôle des urines ramène les résultats suivants : rares leucocytes, quelques cellules épithéliales, pas de cylindres, pas de germes. Donc résultat rapide et très satisfaisant sur un terrain d'infection urinaire chronique.

OBSERVATION N° 50

Madame MAL... 83 ans.

Ambiance pathologique.

Insuffisance cardiaque avec OAP à répétition. Pancréatite chronique. Infections urinaires à répétition. La malade est confinée au lit par son insuffisance cardiaque.

Episode actuel.

Pyurie considérable avec signes de cystite importants. La température est à 38°.

La NFS contraste avec 8.400 blancs et la VS est à 37/66.

L'azotémie initiale est à 0,50 g/l.

Le culot urinaire montre une purée de leucocytes altérés et de bacilles Gram négatif du type Klebsielle.

Le traitement consiste en Doxycycline : 200 mg le premier jour et 100 mg les 20 jours suivants.

Tolérance excellente.

L'azotémie finale est à 0,25 g/l. Malgré la durée du traitement et en l'absence de ferments lactiques on n'a pas observé de troubles digestifs.

Résultats : Bien.

Apyrexie en 4 jours mais la dysurie persiste jusqu'au 12^e jour. A l'issue du traitement la numération montre 5.600 blancs et le culot urinaire traduit la réussite thérapeutique : urines limpides, rares leucocytes, rares cellules épithéliales, pas de cylindres, pas de germes.

- CHAPITRE IV -

EXPRESSION SYNTHETIQUE DES DONNEES DES OBSERVATIONS

Nous avons résumé dans deux tableaux l'essentiel des observations précédentes.

- Dans le tableau des affections respiratoires nous désignons l'aspect nosologique de ces dernières par le code suivant :

PA = pneumopathies aiguës.

BA = bronchite aiguë survenant chez un malade ne présentant pas d'antécédents respiratoires.

P/BC = poussée de surinfection survenant chez un bronchitique connu.

L'expression des caractères de l'expectoration sera de même :

M pour muqueuse

P pour une expectoration essentiellement purulente.

MP pour une expectoration muco-purulente.

Les signes physiques :

F = signes en foyer

D = signes diffus dans les 2 champs.

- Dans le tableau des affections urinaires : nous désignons l'aspect des urines par les sigles suivants :

P exprime l'émission d'urines contenant des filets purulents

T au contraire désigne des urines sales mais ne contenant pas de filets purulents

L caractérise des urines limpides.

- Dans les 2 tableaux nous avons adopté les conventions suivantes pour exprimer l'importance :

- de la température :

- + température inférieure ou égale à 37°5
- + température comprise entre 37°6 et 38°
- ++ température comprise entre 38°1 et 38°9
- +++ température égale ou supérieure à 39°

- de la leucocytose :

- + leucocytose inférieure à 10.000 globules blancs
- ++ leucocytose comprise entre 10.000 et 20.000
- +++ leucocytose supérieure à 20.000.

- de l'expression des résultats :

- + si l'efficacité est patente
- dans le cas de l'inefficacité
- + exprime une action incomplète ou retardée.

L'appréciation des critères de tolérance et d'efficacité globale sera exposée dans la discussion générale du chapitre IV.

TABLEAU RECAPITULATIF DES AFFECTIONS RESPIRATOIRES

n°	Nom, Age, Sexe	Terrain - Nosologie	T°	SF	SP	Exp. Asp.	NF	Exp. flore	Rx	Posologie	Clin.	Rx	Labo NF	REMARQUES	Tolérance	Résultat global
1	DAR, F. 80	P.A.	++	+	F	0	++		+	200 x 5	+	+	+		TB	TB
2	FEU, F. 95	Grabataire - PA	++	+	F	0	++		+	200 100 x 6	+	+	+		TB	TB
3	DEP, H. 77	Grabataire - PA	++	+	F	0	++		-	200 x 6	+	id	+		TB	TB
4	ALE, F. 79	Ins. respiratoire - PA	+++	++	F	0	+			200 x 10	+		+		TB	TB
5	DAR, F. 80	P.A.	+	+	F	0	++		+	200 x 15	+	+		Brulures gast. mais H. hiatale	Med	B
6	DOR, H. 79	Cachexie - Ins. Rén. PA	+++	++	F+D	M	+++		+	200 x 11	+		+	Urée 0,94, sans changement	TB	TB
7	LOY, F. 90	Grabataire PA	+++	+++	F	0	++		-	200 x 7	+		+		TB	TB
8	RAF, F. 76	Bronch. hivernales - PA	+++	+	F	0			-	200 x 7	+	id	+	Leucopénie au décours. Grippe ?	TB	TB
9	FOU, F. 79	Ancienne Tub. - PA	++	+	F+D	+	+		-	200 100 x 6	+	id		Vomissements	Med	B
10	MON, F. 70	Ethyl. PV infect.	+++	++	D	+MP			-	200 x 10	+	id			TB	TB
11	SCH, F. 88	PA	++	++	F	0	++		++	400 x 6	+	+	-	Parotidite : trbles hydrique DCD	TB	B
12	DES, F. 71	PA	+++	+	F	0	+		+	200 x 8	+	+	id		TB	TB
13	SEN, H. 68	Ethyl PA	++	+	F+D	M	+		+	200 x 8	+	+	+		TB	TB
14	REX, F. 88	Semi grabataire BA	++	+	F	+P	++		-	200 x 6	++	id			TB	TB
15	HAZ, F. 89	Semi grabataire BA	+	++	D	+MP			-	200 x 8	+	id		Résultats retardés ponction, veineuse imposs.	TB	B
16	VAL, H. 88	Cirrhose BA	++	++	D	+++MP				200 x 4	-			Clinique ↘ Coma hépatique DCD	TB	0
17	SAM, F. 65	Obésité BA	+	+++	D	++MP				200 x 10	+			Nausées, Exanth. prurigineux	0	AB
18	COU, F. 86	Grabataire BA	+++	++	D	+MP	+			200 x 4 100 x 4	+		+		TB	TB
19	CHA, F. 69	BA	+++	++	F+D	+P	+	Flore mult	+	200 x 12	+	+	+		TB	TB
20	SEG, F. 69	Cardiaque BA	+++	+++	F+D	++P	+++		+	400 x 4 200 x 4	+	+	+		TB	TB
21	PAL, F. 66	Bronch. hivernales BA	+	+	D	+MP	+		-	200 x 6	+	Id		Rechute après arrêt prématuré du traitement	TB	AB
22	CAM/H/60	Ins. Resp. Asthme - P/BC	+	++	D	+++MP				200 100 x 6	-		-	Aggravation au 5e j. Chgt A. B.	TB	0
23	MAH, H. 82	Ant. Tubercul. Grabataire P/BC	++	+++	F+D	+++MP	+		+	200 x 8	+		+	Reprise à l'issue après infarct. DCD	TB	AB
24	LEG, H. 83	Bronch. Chronique P/BC	++	+	D	+P	++		+	200 100 x 10	+	+	+	Résist. des germes à Ts AB	TB	B
25	PHA, H. 70	Bronch. Chronique P/BC	+	++	D	240ccMP	+	Staphylo proteus R	-	200 x 12	+	id	+	Résist. des germes à Ts AB	TB	TB
26	VER, F. 72	Bronch. Chroniques P/BC	+	++	D	++P	+	Staphylo	-	200 x 10	+	id	id	Vomissements	Med	TB
27	LEL, H. 45	Ins. Resp. +++ P/BC Asthme	+	+	D	++P	+	Entéroco. Pyocyan.	-	200 x 22	+	id	id	Germes résistants. Terrain allerg.	TB	TB
28	HUR, F. 86	Bronch. chroniques P/BC Gibbosité ++	+++	++	D	+P	++		+	200 x 11	+	+	+	Urée : 0,50 non modifiée	TB	TB
29	TOR, F. 65	Ins. Resp. P/BC	+	+++	D	++MP			-	200 x 8	+				TB	TB
30	CHR, F. 60	Bronch. chroniques P/BC Obèse	++	+	D	+MP	+		-	200 x 7	+	id	id	Urée : 0,56 non modifiée	TB	TB
31	BRI, F. 72	Bronch. chroniques P/BC	++	+++	D	+++MP	+		-	200 x 14	id+	id	+	Amélior. clinique : Exp. non purul. ex. Labo peu net. Prurit	Med	B
32	DUB, H. 71	Bronch. Chroniques P/BC Asthme	++	++	D	+MP	++		-	200 x 10	+	+	+		TB	TB
33	LEN, H. 74	Endoth. pleural. couverture Cachexie	-	+			++			200 x 5/s prolg. /s			+		TB	B
34	LEG, H. 63	K. bronchique - couverture	-	+		+	++			200 x 5/s prolongée					TB	B

TABLEAU RECAPITULATIF DES AFFECTIONS URINAIRES

n°	Nom, Age, Sexe	Antécédents urinaires	T°	SF	U	NFS	Culot	Posologie	SF	U	NFS	Culot	R E M A R Q U E S	Tolérance	Résultats globaux
35	LAN, F. 83		+++	+	T	++	Leucocyturie	200 x 6 + 400 x 10	+	L	+	Stérile	Action lente	TB	TB
36	DIO, H. 63		+	++	T	++	Leucocyturie	200 x 4	-				Changement d'antibiotique	TB	O
37	NOU, H. 81		+	++	T	+	Klebsielle	200 x 1 100 x 6	+	L	+	Stérile	Urée augmentée	Med.	TB
38	SAI, F. 76		+	+	T		Klebsielle	200 x 10	+	L		Stérile		TB	TB
39	JOL, F. 7		++	+	T	++	Coli	200 x 10	+	L	+	Stérile		TB	TB
40	COU, F. 93	Injection urinaire récidivante	+++	+	P	++	Coli	200 x 12	+	L	+	Stérile		TB	TB
41	ISS, H. 67	Cancer prostatique	+	++	T	+	Leucocyturie	200 x 9	+	L	+	Rares leucos		TB	TB
42	BER, F. 89	Infec. urinaire récidivante	++	+	T	++	Coli	200 x 10	+	L		Stérile	Insuf. rénale, urée stable	TB	TB
43	COR, H. 70	Paraplégie, sonde	+	++	P	+	Proteus	200 x 13	+	L	+	Proteus		TB	AB
44	BOU, H. 88	Hypertrophie prostatique. Sonde à demeure	+	-	P	+	Diplocoque G +	200 x 15	+	L	+	Leycocyture	Insuf. rénale, Urée stable Nausées	Med	B
45	LER, H. 67	Paraplégie, sonde	+++	+	T	++	Entérocoque	200 x 12	+	L	+	Stérile	Hémoculture + avec le même germe	TB	TB
46	DOR, M. 79	Hypertrophie prostatique, sonde	++		T			200 x 5					Changement d'antibiotique	TB	OB
47	EBE, H. 68	Paraplégie	-	+	P	+	Proteus	200 x 10	+	L	-	Stérile	Numération finale en hausse mais escharres infectés ++	TB	B
48	COL, F. 78	Sonde	+	+	T	++	Entérocoque	200 x 10	+	L	+	Stérile		TB	TB
49	STI, F. 82	Inf. Urinaire récidiv.	+++	+	P	++	Klebsielle	400 x 2 200 x 6	+	L	+		Nausées	Med	TB
50	MAL, F. 83	Inf. urinaire récidiv.	++	+	P	++	Klebsielle	100 x 20	+	L	+	Stérile	Action retardée sur les SF	TB	B

- CHAPITRE V -

LES RESULTATS

Nos observations portent donc sur 50 malades dont l'âge varie entre 60 et 95 ans, l'âge moyen étant de 76 ans. La répartition suivant l'affection ayant entraîné l'emploi thérapeutique de la Doxycycline est la suivante :

34 affections respiratoires dont 22 femmes

12 hommes

16 affections urinaires avec 8 femmes

8 hommes

Nous remarquons donc dans le cadre de la morbidité du sujet âgé que celle-ci est plus importante chez les femmes, ce qui correspond bien à l'activité supérieure que nous avons retrouvé durant toute la durée de nos fonctions dans le service au niveau des salles de femmes alors que le nombre de malades hospitalisés était équivalent dans les 2 sexes.

Les affections respiratoires se classent en 4 groupes que nous avons distingués en fonction des caractéristiques nosologiques et du terrain sur lequel elles survenaient :

- Pneumopathies aiguës : 13
- Bronchites aiguës survenant sur un terrain respiratoire apparemment indemne : 8
- Poussée de surinfection sur un terrain bronchitique chronique : 11
- Antibiothérapie de couverture chez des malades porteurs d'un néoplasme bronchique ou pleural : 2

Signalons que sous la rubrique pneumopathie nous avons classé ensemble des affections dont l'origine virale ou bactérienne n'a pas été distinguée étant donné les difficultés d'examen complémentaires que nous avons rencontrées, d'autant que cette recherche est bien souvent lécevante.

Cependant sur le plan de l'étude de la valeur thérapeutique du produit la levée de cette indétermination ne nous a pas semblé primordiale pour les raisons suivantes : tous les cas traités l'ont été soit du fait de la persistance de la température, soit du fait de manifestations fonctionnelles et physiques qui apportaient la preuve qu'il existait déjà une surinfection même si la cause initiale de l'infection était virale.

L'antibiothérapie de couverture dans les affections virales du sujet âgé est d'ailleurs pleinement justifiée par le risque considérable de surinfection bactérienne susceptible d'entraîner la rupture de l'équilibre existant et de faire entrer le malade dans le cercle vicieux des complications en chaîne.

De toutes façons nous n'avons retenu comme observations démonstratives que celles qui représenteraient d'emblée une forme compliquée de pneumopathie supposée primitivement virale, avec le cortège clinique et paraclinique correspondant; afin de pouvoir conclure sur des éléments significatifs.

Par ailleurs nous avons marqué une distinction entre les bronchites aiguës survenant chez un sujet sans antécédents respiratoires retrouvés et celles qui représentaient une poussée de surinfection survenant sur un fond de bronchite chronique ou d'emphysème, objets de multiples germes de surinfection et de multiples traitements antibiotiques.

Nous avons enfin recueilli 2 observations se rapportant à des sujets porteurs de néoplasme, l'un pleural (pleurésie hémorragique récidivante) et l'autre bronchique. C'est sur l'absence de poussée de surinfection durant la durée de la surveillance que nous avons conclu à la réussite thérapeutique.

Les affections urinaires ont été envisagées suivant le terrain et l'état de l'appareil urinaire :

- sur appareil urinaire sain :

infections urinaires de première venue : 5

infections urinaires récidivantes : 4

- sur appareil urinaire pathologique : 7 répartis comme suit :
 - 5 sondes à demeure
 - 1 cancer de la prostate avec métastases
 - 1 hypertrophie prostatique ayant entraîné un épisode de rétention aiguë d'urine.

Il importe de souligner que sur 11 observations il s'agit de malades ayant reçu plusieurs traitements antibiotiques à visée urinaire dans les mois précédents et qu'ils vivaient depuis le même temps en milieu hospitalier avec ce que cela comporte de conséquences sur la résistance des germes.

I - LA POSOLOGIE

Nous avons adopté la posologie de 200 mg la plupart du temps, ce qui est un peu différent de la posologie préconisée par les auteurs des travaux sur les concentrations sériques et tissulaires de la Doxycycline. Cette posologie a été ainsi modifiée du fait de l'action insuffisante constatée lors d'essais préliminaires.

A quoi attribuer cette activité clinique inférieure à celle trouvée par les auteurs ayant déjà une expérience de la Doxycycline chez l'adulte ?

Nous émettons l'hypothèse, mais que nous n'avons pas pu vérifier, qu'il s'agit là de phénomènes ayant trait au terrain sénile auquel nous nous sommes attachés. Notre hypothèse concerne la baisse des réactions de défense tissulaires et humorales du vieillard (témoin la sensibilité plus grande à tous les types d'infections) mettant en cause la baisse du débit circulatoire, la sclérose tissulaire, la diminution des processus immunologiques de défense, etc...

Or l'action de la Doxycycline est comme dans le cas de toutes les cyclines exclusivement bactériostatique.

La posologie de 200 mg utilisée nous donnait un taux sérique que nous estimons d'après les travaux dont il a été fait mention au début de notre travail à 3 mcg/ml en moyenne. C'est cette hypothèse de la concentration sérique élevée qui, nous donnant une sécurité bactériostatique plus grande nous fait penser que s'explique ainsi la différence d'activité

trouvée entre l'organisme adulte et sénile. Cette posologie plus élevée nous a semblé autorisée par les rapports des essais de toxicité qui ont montré une tolérance excellente, rénale en particulier.

II - LA TOLERANCE

- Tolérance rénale

Nous n'avons observé qu'un seul cas de la modification de l'azotémie (37). Il s'agissait d'un malade dont l'azotémie de départ était de 0,51 g/l traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle d'ailleurs fort bien supportée. Le taux d'urée à l'issue d'un traitement d'une semaine est à 0,70 g/l.

Soulignons que nous n'avons pu utiliser comme miroir d'une éventuelle toxicité rénale que le taux d'urée sanguine, miroir certes très infidèle mais du fait d'une fréquente insuffisance rénale fonctionnel de l'organisme sénile, il nous a semblé que par élévation du seuil de fonction d'épuration le retentissement même peu important d'un produit qui serait néphrotoxique se traduirait par une variation du taux d'urée sanguine. Mais il faudrait pouvoir vérifier cette hypothèse.

- Réactions allergiques.

Nous avons observé 2 réactions qui peuvent entrer dans ce cadre dont une seule nous semble réellement correspondre à une réaction d'intolérance allergique :

- observation d'un prurit généralisé (31) qui disparaît le lendemain malgré la poursuite du traitement.

- observation plus significative d'un exanthème prurigineux associé d'ailleurs à des troubles digestifs. Ce phénomène apparaît au 9^e jour de traitement. L'état de la malade nous ayant inquiété sur le plan général nous avons stoppé la thérapeutique. L'exanthème a disparu dans les jours suivants (17).

- Tolérance digestive.

Dans l'appréciation de la tolérance digestive il faudra tenir compte de problèmes fonctionnels digestifs survenant avec une grande fréquence chez le sujet âgé.

- Fréquence des nausées et vomissements en dehors de tout traitement que l'on peut souvent rattacher au régime alimentaire difficile à équilibrer.

- Fréquence des projections psychiques du sujet âgé sur la sphère digestive qui prennent parfois un caractère obsessionnel important.

- Dans le cadre des problèmes psychiques engendrés par l'hospitalisation prolongée en service de chroniques on notera la fréquence des situations conflictuelles entre malade et médecin au sujet de la thérapeutique.

Quoiqu'il en soit nous n'avons jamais administré de ferments lactiques aux patients traités et nous n'avons jamais noté de diarrhée en cours ou dans les suites rapprochées du traitement.

Par contre un certain nombre de malades ont présenté des troubles gastriques que nous allons analyser :

- Obs. n° 26 : il s'agit d'une malade qui tout au long de son hospitalisation présentait une intolérance gastrique à l'alimentation sans qu'on n'ait pu mettre en évidence de lésion organique.

- Obs. n° 5 : Malade porteur d'une hernie hiatale reconnue par la radio mais qui était bien tolérée; la thérapeutique a entraîné l'apparition de brûlures gastriques.

- Obs. n° 9 : Vomissement unique alimentaire survenant 2 heures après l'ingestion du produit en cours de traitement et n'ayant pas récidivé malgré la poursuite de celui-ci.

- Obs. n° 17 : Nausées et vomissements chez une malade ayant présenté parallèlement une réaction exanthématique prurigineuse.

- Obs. n° 44 : Nausées ? chez un malade très contestataire.

- Obs. n° 49 : Nausées en fin de traitement chez une malade traitée par des antalgiques pour une arthrose bilatérale des membres inférieurs.

Nous avons tenu à rapporter toutes ces observations par souci de rigueur intellectuelle mais seuls 3 cas nous semblent pouvoir être retenus en faveur d'une intolérance digestive, ce qui correspond mieux à l'opinion que nous avons pu nous faire du produit tout au long de son utilisation. Ce qui en fin de compte représente 6 % d'intolérance mineure jugée dans un seul cas sur le témoignage objectif d'un vomissement.

Ce qui nous permet de conclure à l'excellente tolérance de la Doxycycline, malgré le terrain particulier, tolérance nettement supérieure à celle rencontrée lors de l'utilisation d'autres cyclines par voie orale.

III - CRITERES D'EXPRESSION DES RESULTATS

Nous avons adopté les critères suivants dans l'expression des résultats :

TRES BIEN :

lorsque l'amélioration clinique était rapide : 5 jours en moyenne et que cette amélioration clinique était confirmée par le laboratoire. Le pourcentage est alors de 60 % de très bons résultats. Il peut être ramené à 72 % si l'appréciation se fait avec moins de sévérité, c'est à dire efficacité clinique inférieure à 8 jours ou efficacité clinique rapide mais sans qu'il ait pu être pratiqué de contrôle paraclinique.

BIEN :

correspondrait alors à une efficacité clinique dans un délai supérieur à 5 jours avec contrôle paraclinique positif. Les résultats sont alors de 12%.

ASSEZ BIEN :

exprime la dissociation des résultats cliniques et paracliniques avec évolution incomplète de l'un ou l'autre des facteurs d'appréciation. On trouve 8 % des résultats dans ce groupe.

NUL : 8 % qui traduisent une évolution clinique ou paraclinique nulle ou ce qui revient au même la nécessité de changer d'antibiotique qu'elles qu'en soient les raisons (le plus souvent état du malade nécessitant l'emploi d'une réanimation par voie parentérale).

CONCLUSIONS

Dans le cadre d'un service d'hospitalisation dit de malades chroniques, abritant des sujets des deux sexes dont l'âge moyen s'étage entre 65 et 85 ans, nous avons utilisé à titre thérapeutique la Doxycycline chez 50 malades.

1°) Cette étude a porté sur 50 observations comportant 34 cas d'affections respiratoires et 16 cas d'infections urinaires.

2°) Les manifestations respiratoires présentées se distribuaient de la manière suivante quant à leur type nosologique :

- pneumopathies aiguës : 13
- bronchites aiguës sur un terrain respiratoire apparemment indemne : 8
- poussées de surinfection sur des insuffisances respiratoires : 11
- antibiothérapie de couverture sur cancer : 2

Quant aux manifestations urinaires, elles seront envisagées différemment suivant l'état de la sphère urinaire :

- infections sur appareil urinaire sain : 9
- infections sur appareil urinaire pathologique (sonde, cancer ou hypertrophie prostatique) : 7.

3°) La posologie moyenne de cet antibiotique a été de 200 mg par jour administrés par voie orale sous forme de 2 gélules absorbées en une seule prise au petit déjeuner.

4°) La tolérance nous a paru excellente :

- un seul cas de réaction de type allergique
- un cas isolé également où puisse être évoquée une toxicité rénale
- trois cas enfin de manifestations digestives mineures (nausées, un vomissement) dont l'un, pour des raisons intercurrentes d'ailleurs, a nécessité l'arrêt du traitement.

5°) Les résultats obtenus ont été très satisfaisants compte tenu du type de malades choisis. En effet nous avons réservé la Doxycycline aux formes de gravité moyenne réalisées par les affections respiratoires et urinaires citées. Les manifestations préoccupantes, en particulier avec atteinte marquée de l'état général, manifestations radiologiques étendues et perturbations hydro-électrolytiques avec déshydratation importante ont en effet bénéficié d'une antibiothérapie par voie parentérale associée à une réanimation.

6°) Compte tenu de cette mise au point, les résultats obtenus peuvent se chiffrer de la façon suivante :

- 72 % de très bons résultats
- 8 % de bons résultats
- 10 % de résultats ont eu une évolution clinique ou paraclinique incomplète.
- 10 % enfin d'échecs.

7°) Ainsi donc, du fait de sa bonne tolérance, de sa posologie minimale et pratique, la Doxycycline apparaît comme une thérapeutique d'utilisation facile et de très bonne efficacité dans les affections respiratoires et urinaires de gravité moyenne rencontrées chez le sujet âgé.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur KREIS

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - BARRETT, BRODIE, KIRBY

Comparison of in vitro activity and clinical pharmacology
with other tetracyclines.
Abstr. Intersci. Conf. Antimicrob. 1966, 6, 19.

2 - CAHEN

Métabolisme comparé de 4 tétracyclines.
Soc. Biol. Séance du 25.11.67.

3 - CARLINI

Etude bactériologique et clinique d'un nouvel antibiotique.
Vè Congrès International de Chimiothérapie - Vienne 1967, p.3.

4 - CASO JR., PASTOR, CASO CA.

Ensayo clinico de un nuevo antibiotico en las bronquitis agudas.
Orientacion Medica (Buenos-Aires) 1967 - 16 : 7.

5 - CLEMENT R.

Les antibiotiques dans les infections non tuberculeuses du
poumon et des bronches.
Presse Med. Janvier 1968.

6 - COLMORE, BRADEN

Effectiveness of Doxycycline treatment in chronic urinary tract
infections.
Abst. Intersci. Conf. Antimicrob. 1966 - 6 : 17.

7 - COURY Ch.

La grippe et ses complications respiratoires.
Revue du Prat. N° 10, 1° avril 1964, 1281.

8 - CRISTIANO

Clinical findings and laboratory observations on a new tetracycline
"Doxycycline".
Vè Congrès International de Chimiothérapie - Vienne 1967.

- 9 - DELLER FC.
A clinical review of chronic bronchitis.
Brit. J. Clin. Preat. 13 : 691 - Octobre 1959.
- 10 - DIMMLING
Bakteriologische Untersuchungen Über Resorption und Exkretion
so wie über das Wirkungsspektrum von alpha-6-Desoxyoxytetracyclin.
Med. Klinik 1967-62 : 1269.
- 11 - DIMMLING
Recherches bactériologiques expérimentales sur l'alpha-6-
désoxytétracycline.
Vè Congrès International de Chimiothérapie. Vienne 1967, p.45.
- 12 - ELMES PC & Coll.
Prophylactic use of oxytetracycline for exacerbation of chronic
bronchitis.
Brit. M. J. 2 : 1272, 30 nov.1950.
- 13 - ENGLISCH
Alpha-6-désoxy-oxytetracycline : some biological prooporties
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1966 - 122 : 1107.
- 14 - FABRE, PITTON, VIRIEUX, LAURENCET, BERNHARDT, CODEL
La Doxycycline, distribution et excrétion d'un nouvel anti-
biotique à large spectre chez l'homme.
Journal Suisse de Médecine 1967 - 28 : 915.
- 15 - GENTA, TURATTI, MANTOVANI, MARTINELLI, TIMONER, TRABULSI
Effects of Doxycycline in pulmonary and urinary infections.
O Hospital 1967 - 71 : 159.
- 16 - HANY, PETITE, ROBERT, FABRE
La Doxycycline en clinique.
Praxis n° 2 p.56.
- 17 - HANY, FABRE, BERNHARDT, KUNZ, LAURENCET, PITTON, PETITE, ROBERT,
VIRIEUX.
La Doxycycline, une nouvelle cycline à effet prolongé;
comportement dans l'organisme humain et expérience clinique.
Vè Congrès International de Chimiothérapie. Vienne 1967 p.361.
- 18 - HIRSCH, FINLAND
Antibacterial activity of serum of normal subjects after oral
doses of demethyltetracycline, chlortetracycline and oxytétracycline.
N. Engl. Med. J. M. 1959 - 260 : 1099.

19 - HOLLOWAY, KALBAUGH, FURLONG

Doxycycline in the treatment of acute and chronic urinary-tract infections.

Abst. Intersc. Conf. Antimicrob. 1966-6 : 82.

20 - KIRCHMAIR, SEMENITZ

Résultats obtenus avec la Doxycycline.

Vè Congrès International de Chimiothérapie. Vienne 1967, p.179.

21 - LAROCHE, GREGOIRE

Essais cliniques de la Doxycycline.

Vè Congrès International de Chimiothérapie. Vienne 1967, p.355.

22 - LEROY

Expérimentation clinique d'une nouvelle tétracycline : la Doxycycline : Conclusions.

Thèse Lille 1967.

23 - MANNS, DERRICKS, MOENS

Clinical study of Doxycycline in broncho-pulmonary pathology.

Vè Congrès International de Chimiothérapie. Vienne 1967.

24 - MONNIER, BOURSE, ONFRAY

Doxycycline : activité bactériostatique in vitro et taux sérique chez l'homme.

Antibiotica vol.4 n° 4, décembre 1966, p.268.

25 - MONNIER, BOURSE

Un antibiotique longue durée par voie orale : la Doxycycline.

Entretiens de Bichat 1967 - Thérapeutique p.30.

26 - PECQUIGNOT H., H. BOUR, J.L. FUNCK-BRENTANO, A. NETTER, P. ROYER

Peut-on retarder les inconvénients de la vieillesse ?

Confrontations de l'Hôpital Necker.

Presse Médicale t.76, n°43, 9 nov.1968, p.2059.

27 - PARRA, ALES

Evaluation clinique et bactériologique d'un nouvel antibiotique : la Doxycycline.

Vè Congrès International de Chimiothérapie. Vienne 1967.

28 - PEREZ-URENA, POTOLES

Etude bactérienne in vitro d'une nouvelle substance antibiotique : la Doxycycline.

Vè Congrès International de Chimiothérapie. Vienne 1967, p.47.

29 - PORTOLES, PEREZ-URENA, CAMPOS

Activité antibactérienne in vitro de six tétracyclines sur des souches de staphylococcus aureus positif par rapport à la pénicillinase.

Vè Congrès International de Chimiothérapie. Vienne 1967. p.49.

30 - ROSENBLATT, BARETT, BRODIE, KIRBY

Doxycycline : comparison in vitro activity and clinical pharmacology with other tétracyclines.

Abst. Intersci. Conf. Antimicrob. 1966-6 - 19.

31 - SARRIA et Coll.

Doxycycline in the treatment of acute respiratory infections.

Vè Congrès International de Chimiothérapie. Vienne 1967.

32 - SCHACH von WITTENAU, DELAHUNT

The distribution of tetracyclines in tissues of dogs after repeated oral administration.

J. Pharm. and Exper. Thérap. 1965, 152 : 164.

33 - SCHACH von WITTENAU, MIGLIARDI

Les propriétés pharmacocynétiques de la Doxycycline chez l'homme.

Vè Congrès International de Chimiothérapie. Vienne 1967, p.1165.

34 - WILLIAMSON

L'activité in vitro de la Doxycycline.

Symposium - Berne 1967.

Travail réalisé à l'Hôpital René MURET dans le Service du
Professeur JARNIOU.

TABLE DES MATIERES

Page

CHAPITRE I : LA DOXYCYCLINE

A - <u>Présentation et formule chimique</u>	1
B - <u>Le métabolisme</u>	2
1°) Absorption - Diffusion	3
a) Etude des taux sériques	3
b) Etude des taux tissulaires	4
2°) Excrétion	5
C - <u>Activité anti-microbienne</u>	6
D - <u>Posologie</u>	7
E - <u>Conclusions sur ce rappel de pharmacologie</u>	8

CHAPITRE II : PRESENTATION

I - Eléments du problème	9
A) Atmosphère d'un service de gériatrie	9
B) Choix des malades traités	13
C) Rappel des attitudes thérapeutiques classiques ...	15
1° - Affections respiratoires	15
2° - Affections urinaires	16
3° - Modifications thérapeutiques en fonction du terrain	16

II - <u>Raisons du choix de la Doxycycline</u>	17
III - <u>Méthodes de travail</u>	19
<u>CHAPITRE III : LES OBSERVATIONS</u>	21
<u>CHAPITRE IV : EXPRESSION SYNTHETIQUE DES DONNEES DES</u> <u>OBSERVATIONS</u>	72
<u>CHAPITRE V : LES RESULTATS</u>	74
I - Posologie	76
II - Tolérance	77
III - Résultats	79
<u>CONCLUSIONS</u>	80
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	
